

ANNEE 1970

THESE

N^o 539

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michel LANZA

Né le 20 juillet 1935 à VIROFLAY (Yvelines)
Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

EXPERIENCE D'UN CENTRE
DE REANIMATION
SUR L'INTOXICATION DE L'ENFANT

Président : M. THIEFFRY, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michel LANZA

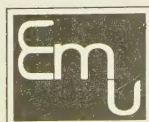
Né le 20 juillet 1935 à VIROFLAY (Yvelines)
Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

EXPERIENCE D'UN CENTRE
DE REANIMATION
SUR L'INTOXICATION DE L'ENFANT

Président : M. THIEFFRY, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MES PARENTS

Dont la compréhension, l'affection
et surtout l'immense sacrifice m'ont permis
d'apprendre ce métier que j'aime tant.

Ce travail leur est dédié. Qu'ils l'acceptent
comme témoignage de mon profond
respect.

A MA FEMME

Son fidèle amour m'a permis de réaliser
tant de choses.

A EUGENIE

A SEBASTIEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

Son enseignement et son Service sont pour
nous l'image de la perfection médicale.

Au Docteur Gilbert HUAULT

Dont l'énergie extraordinaire, la grande bonté et le savoir ont permis la création et le fonctionnement du Centre de Réanimation d'enfants de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

Au Docteur Jean-Bernard JOLY

Avec une grande patience il a bien voulu nous aider à apprendre la réanimation d'enfants. Qu'il trouve ici l'expression de ma fidèle amitié.

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Docteur Claude BETOURNE

Mon premier Maître que j'admire tant.

Monsieur le Docteur J. SAUVEGRAIN

Qui a accepté la tâche ingrate d'initier
un profane à la radiologie.

Monsieur le Docteur F. ALISON

Monsieur le Docteur MASPETIOL

Monsieur le Docteur HERRAULT

Monsieur le Docteur SERINGE

Monsieur le Docteur Robert MALLET

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur Jean SENEQUE

Monsieur le Professeur Jean WEIL

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Monsieur le Professeur Léon MICHAUX

Monsieur le Professeur Marcel AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur Pierre CANLORBE

Monsieur le Professeur Robert MALLET

Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

Monsieur le Professeur JulienMARIE

A tous mes Amis
qui me sont si souvent venus en aide.

I N T R O D U C T I O N

Depuis le 14 décembre 1964, 800 enfants intoxiqués ont été admis dans le Service du Professeur THIEFFRY à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

343 de ces intoxications ont été admises dans l'unité de soins intensifs pour enfants du fait de la gravité des symptômes observés ou du fait du toxique en cause.

Si nous comparons le chiffre d'admissions dans le service de réanimation au fil des années, on constate qu'il était de l'ordre d'une centaine au début alors qu'il n'est plus que de 42 pour 1968 et de 30 pour 1969.

Cette décroissance du nombre tient au fait que nous connaissons un peu mieux l'intoxication de l'enfant; ceci nous amène à modifier notre attitude vis-à-vis de ces problèmes. Dans les premières années, nous admettions presque tout de peur de méconnaître une situation grave; à l'heure actuelle, une meilleure connaissance nous permet soit de faire traiter sur place certains malades, soit de les faire admettre dans une unité voisine où il nous serait facile d'intervenir rapidement si la situation s'aggravait.

Petit à petit, l'intoxication de l'enfant s'est démystifiée pour nous et nous avons appris à adopter vis-à-vis d'elle une conduite logique que nous tenterons de décrire.

MATERIEL

Sur les 343 dossiers nous n'en avons retenu que 150; en effet bon nombre d'enfants n'étaient pas réellement intoxiqués; d'autres avaient déjà été étudiés au cours de travaux précédents (1, 2, 3), enfin un certain nombre d'observations n'étaient pas exploitables ou n'ont pu être exploitées.

PLAN DE LA THESE

Notre étude sera divisée en deux grands chapitres.

Dans le CHAPITRE PREMIER, nous verrons successivement :

- Les intoxications par les antipyrétiques non salicylés
- Les intoxications par le METALDEHYDE, que nous rapportons intégralement du fait de la fréquence de cette intoxication chez l'enfant, du fait aussi du peu de travaux qui existent sur ce sujet
- L'intoxication par la théophylline
- Enfin nous passerons brièvement en revue les cas mortels.

Dans le DEUXIEME CHAPITRE nous exposerons des conclusions générales.
Ce chapitre sera divisé ainsi :

- I - Caractéristiques de l'intoxication de l'enfant
- II - Quelques mots d'épidémiologie
- III - Conduite à adopter :
 - A - Lorsque le toxique et l'intoxication sont connus : cas le plus fréquent.

Cette conduite sera schématisée pour :

- 1) l'ingestion de caustiques
- 2) l'intoxication par l'oxyde de carbone
- 3) l'intoxication datant de moins de 6 heures.

Dans les autres cas, nous essayerons de montrer comment, à manière simple et avec des moyens simples, on peut se faire une opinion de la gravité d'une intoxication; nous aborderons ensuite la mise en condition d'un enfant intoxiqué en vue de son transfert dans un centre de réanimation.

A la fin de cette partie nous réservons une place spéciale aux méthodes d'évacuation du contenu gastrique que nous détaillons comparativement avec leurs indications et leur contre-indications, aux antidotes, et à la conduite générale que nous appliquons à l'arrivée en réanimation.

B - Lorsque l'intoxication ou le toxique ne sont pas connus : nous étudierons à l'aide de moyens simples les étapes cliniques et para-cliniques du diagnostic d'intoxication.

*
* *

CHAPITRE PREMIER

INTOXICATIONS PAR LES ANTIPYRETIQUES

NON SALICYLES

BREF RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

1°) AMIDOPYRINE ET ANTIPYRINE

L'amidopyrine et l'antipyrine sont tous deux des dérivés de la pyrazolone. Ils sont tous deux analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Métabolisme

Ils sont tous deux rapidement absorbés par la muqueuse digestive et le taux plasmatique maximum est atteint en 1 ou 2 heures.

Ils sont lentement métabolisés et disparaissent du plasma au rythme d'environ 6 % à 1'heure.

La drogue se répartit dans les tissus en fonction de leur contenu aqueux puisqu'elle est hydrosoluble; une partie est liée aux protéines.

Le métabolisme se fait dans le foie où il y a d'abord oxydation, puis glycuco et sulfo-conjugaison. L'élimination de ces dérivés est urinaire : 5 % sont éliminés sous forme non modifiée. Le métabolisme des deux drogues est identique mais semble plus rapide pour l'amidopyrine.

Du point de vue toxicologique, elles ont une action excitante sur le S.N.C. Elles peuvent être cause d'éruptions cutanées; l'amidopyrine peut être responsable d'agranulocytose, d'herpès labial; l'antipyrine de méthémoglobinémie (DREISBACH).

2°) LA PHENACETINE, L'ACETAMINOPHENE ET L'ACETANILIDE sont des dérivés des para-amino-phénols.

Ils sont bien absorbés par la muqueuse digestive; leur taux plasmatique maxima est atteint en 1 à 2 heures et persiste 5 heures à une concentration décelable.

La phénacétine se lie aux protéines dans la proportion de 30 %, l'acétaminophène de 25 %.

Ils diffusent rapidement dans les tissus mais ne passent pas facilement la barrière méningée.

Toxicologie

Ces drogues sont responsables de troubles digestifs à type de nausées, crampes épigastriques, vomissements; de troubles nerveux : vertiges, bourdonnements d'oreille, coma, convulsions; d'ictère; de méthémoglobinémie et surtout de collapsus circulatoire.

*

* *

Voici le résumé des 13 observations du Service.

OBSERVATION 1

MA... Belken

est âgé de 21 mois et pèse 11 kg.

Le 22.5.65, à 11 heures, il absorbe une quantité indéterminée d'optalidon, peut-être 3 ou 4 comprimés.

A 11 h 10, l'enfant titube, s'agite, crie.

A 12 h 15, il arrive à l'hôpital le plus proche où l'on se borne à le surveiller.

A 13 h 30, la tension artérielle chute de 11 à 7, si bien qu'on nous l'adresse.

A 15 h, il arrive dans notre service.

Le coma est modérément profond, avec quelques mouvements spontanés. Le faciès est vultueux, la tension artérielle à 8. On se contente de le surveiller et de le perfuser.

Il sort du coma après quelques heures et retourne dans sa famille le 25. Aucune anomalie biologique n'a été notée, mis à part 11300 globules blancs avec 13 % d'éosinophiles.

*
* *

OBSERVATION 2.

BO... Patrick

est un enfant de 4 ans.

Le 10.6.65, entre 11 h et 13 h, il absorbe en compagnie de son grand frère Serge de 6 ans, 60 comprimés d'optalidon. On ne sait évidemment pas la quantité absorbée par chacun.

A 13 h, l'aîné titube et la famille découvre l'intoxication; peu après des vomissements surviennent qui extériorisent de nombreux comprimés.

A 15 h, ils sont hospitalisés et subissent un lavage d'estomac, puis sur les conseils du centre de toxicologie on leur fait une exsanguino-transfusion.

L'aîné est exsanguiné à 19 h et n'aura aucune suite particulière.

Patrick est exsanguiné à 20 h 30. Au cours de l'exsanguino-transfusion, peut-être du fait d'une absence d'injection de calcium, il fait un arrêt cardiaque avec mydriase. L'arrêt dure environ 1 minute et cède aux techniques de réanimation mises en route par l'interne de garde, qui nous adresse ensuite l'enfant.

Il arrive dans le service le 10.6.65, à 23 h 30.

Il est conscient, simplement un peu somnolent.

L'examen clinique est normal, l'ionogramme sanguin, l'électro-encéphalogramme sont normaux.

Le 11.6, l'examen neurologique est normal, mis à part un nystagmus horizontal transitoire. L'électro-encéphalogramme est normal.

Il quitte le service le 12.

*
* *

OBSERVATION N° 3

AI... Yasmina

4 ans 1/2, 15 kg.

Le 21.1.67, vers 11 heures, elle absorbe 5 comprimés d'optalidon.

A 11 h 30, elle arrive à l'hôpital le plus proche. On note alors : un coma vigil avec hypertonie des membres inférieurs et hypotonie des membres supérieurs, myosis, réflexes présents, cutané plantaire indifférent. Le pouls est à 130; la tension artérielle imprenable.

Elle est intubée, ventilée; on lui fait un lavage d'estomac.

A 13 h on lui place une perfusion de plasma.

A 14 h, on observe des mouvements cloniques des membres supérieurs et inférieurs droits pour lesquels elle reçoit 6 cg de gardénal. La tension artérielle est remontée à 11/8 et le transfert dans le service est décidé.

A 16 h, lors de son arrivée chez nous, elle est dans un coma profond, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, le cutané plantaire en flexion. Les pupilles sont en position intermédiaire, les photomoteurs sont abolis.

On place l'enfant sous ventilation.

Le laboratoire montre une hypokaliémie à 2,8 mg. Le reste du bilan biologique est normal.

On met en route une perfusion.

Le 22 au matin, elle sort du coma.

Le 23, on observera un taux de prothrombine à 58 %, le reste de la coagulation n'est pas étudié. Les recherches toxicologiques ont montré : le 21 une réaction de Parri positive dans le liquide de lavage gastrique mais négative dans les urines.

Le 22 dans les urines, des traces de pyramidon et 60 γ /ml de barbituriques, dans le sang 25 γ /ml de barbituriques.

Le 23 dans les urines, 3 croix de pyramidon, 55 γ /ml de barbituriques.

*
* *

OBSERVATION N° 4

MA... Vincent

est âgé de 5 ans et pèse 19 kg 700.

Le 4.5.67, vers 11 h 30, Vincent absorbe en cachette plusieurs comprimés d'optalidon. On ne sait pas la quantité exacte, peut-être 1 comprimé de belladéal, peut-être des salicylés.

A 12 h 15, les parents constatent que l'enfant ne tient pas debout et vomit.

A 16 h, il est amené à l'hôpital. Il est alors en coma vigil sans autre signe.

Les examens montrent la présence de salicylés dans les urines mais pas de barbiturique. Le liquide gastrique aspiré ne montre pas de réaction positive au TOFRANIL, l'absence de barbituriques.

A 20 h apparaissent des pauses respiratoires. Il est alors transféré en réanimation.

Il y arrive le 4.5.67 à 21 h. Le coma est léger. Il n'y a aucun désordre métabolique. On se contente de le surveiller, de le perfuser.

Le 5 au matin, il est sorti du coma.

Les recherches toxicologiques dans les urines authentifient l'intoxication : barbituriques 60 γ /ml, présence de métabolites du pyramidon, salicylés dans le sang du 4.5.67 à 24 h : 20 γ /ml.

*
* *

OBSERVATION N° 5

CA... Hervé

est âgé de 2 ans 10 mois et pèse 15 kg 400.

Le 6.12.67 à 11 h, il absorbe une quantité indéterminée d'optalidon.

En quelques minutes surviennent d'abord des pleurs puis un sommeil profond, avec une respiration bruyante.

A 11 h 30, il est hospitalisé dans l'établissement le plus proche où l'on note un coma vigile. Hervé est alors intubé et subit un lavage d'estomac. On met en place une perfusion et on nous l'adresse à 16 h.

Il arrive dans notre service, transporté par une ambulance spécialisée. Il est dans un coma profond sans troubles métaboliques majeurs. Après réintubation et mise sous R.P.R., on lui fait une cure de diurèse alcaline. Il sort du coma le 7 au soir.

*
* *

OBSERVATION N° 6

DU... Georges

5 ans, 16 kg.

Se présente comme un coma isolé, ce n'est que secondairement que l'on reconstitue l'histoire.

Le 2.8.69, à une heure indéterminée, il absorbe peut-être quelques comprimés de vespérax, peut-être plusieurs suppositoires d'optalidon.

A 19 h, on le trouve dans le coma.

A 20 h, il arrive à l'hôpital le plus proche où, faute d'anamnèse, on ne fait pas le diagnostic.

Il vomit et présente un état sub-comateux avec grande agitation qui orientent vers une histoire neurologique. La ponction lombaire est normale ainsi que la glycémie, la calciurie et l'ionogramme.

Le 3.8 au cours de la nuit, on observe un signe de Babinski bilatéral, un globe vésical.

A 9 h, le coma est profond avec absence de réaction aux stimulations, abolition des réflexes, hypotonie généralisée, réflexes abolis, mydriase bilatérale. Enfin le matin, la tension artérielle chute à 6. C'est à ce moment que la recherche de barbiturique dans les urines est positive dans le sang où la barbiturémie est à 96 γ /ml.

L'enfant nous est alors adressé; il entre dans le service le 4.8.69 à 1 h 30.

A l'arrivée, on exprime 40 ml d'urine. Il existe une hypokaliémie à 2,2 mEq. L'électro-encéphalogramme montre des ondes lentes amples et polymorphes.

A 7 h 15, du fait de l'encombrement, on intube l'enfant mais sans le ventiler. On se contente de faire une cure de diurèse osmotique alcaline.

Le 5, l'enfant se réveille.

A aucun moment, les prélèvements sanguins n'ont montré de signes d'hémolyse.

*
* *

OBSERVATION N° 7

RA... Dominique

est une grande fille de 14 ans 1/2; elle pèse 51 kg 300.

Le 15 juillet 1965 entre 16 h et 17 h 30, elle absorbe dans un but de suicide 20 dragées environ et 6 suppositoires d'optalidon.

A 18 h 15, ses parents la trouvent comateuse; quelques vomissements sanglants surviennent.

Elle est hospitalisée à 20 h à l'hôpital le plus proche. Elle est transférée en réanimation le 16 à 15 30 du fait de la persistance du coma; ce coma persistera jusqu'au 18 au matin, sans signe de collapsus, sans dépression respiratoire.

Le traitement a consisté en une cure de diurèse alcaline simple.

Le 17 juillet au matin la barbiturie est de 20 γ /ml dans les urines; du 16 au 17 la barbiturie est de 72 γ /ml avec une diurèse de 1750 ml.

*
* *

OBSERVATION N° 8

GA... Philippe

est âgé de 14 mois et pèse 10 kg 700.

Le 7.9.65, entre 16 et 17 heures, il absorbe une quantité indéterminée d'optalidon avec 1/2 verre de vin.

A 17 h, on découvre l'intoxication.

A 19 h 30, il est hospitalisé. On note alors un coma vigil avec des phases d'excitation, des réflexes ostéo-tendineux vifs, une température à 35°7.

A 20 h et 22 h, on observe 2 crises convulsives. Le coma devient plus profond.

Le 8.8.65, il entre en réanimation :

- il est en coma vigil,
- il vomit à 3 reprises,
- le faciès est rouge, vultueux,
- l'hémodynamique est bonne.

On met en route une diurèse osmotique alcaline.

Au matin, l'enfant est conscient.

Le 9, la numération formule sanguine montre 8.900 blancs avec 9 % d'éosinophiles.

Le taux de barbituriques dans les urines du 7 au 8 est à 50 γ par litre, du 8 au 9 à 40 γ , du 9 au 10 à 0.

OBSERVATION N° 9

ME... Boris

est âgé de 2 ans 5 mois et pèse 14 kg 500.

Le 27.7.66, vers 13 h 30, il absorbe 20 comprimés d'un produit contenant par unité :

0,5 mg de dihydroergotamine
40 mg de caféine
125 mg de pyramidon ou amidopyrine
50 mg de barbiturique

ce qui fait une dose totale de :

10 mg de dihydroergotamine : 0,66 mg/kg
800 mg de caféine : 51 mg/kg
2,50 g d'amidopyrine : 166 mg
1 g de barbiturique : 66 mg/kg.

A 14 h 30, la mère constate une démarche ébrieuse.

A 15 h, l'enfant arrive dans le service. Il est dans un coma profond avec hypothermie à 35°5, mais une bonne hémodynamique.

L'examen montre une hypotonie, un Babinski bilatéral, des pupilles normales.

Etant donné le coma, on se contente d'une aspiration gastrique avec une grosse sonde qui ramène des débris de comprimés.

Le coma va se prolonger jusqu'au 29 inclus sans problème particulier. On ne sera pas obligé d'intuber ni de ventiler. On se contentera de créer une diurèse osmotique alcaline.

Les dosages de barbituriques dans les urines ont montré :

- le 28 : 82 γ par ml, soit 41 mg/24 h
- le 29 : 44 γ par ml, soit 31 mg/24 h.

*
* *

OBSERVATION N° 10

CL... Franciane

est âgée de 14 ans 1/2.

Le 10 juin 1965 à 17 h 45, elle absorbe dans un but de suicide 30 comprimés de véganine et 20 comprimés de Librium 10, soit au total

7 g 50 d'acide acétyl-salicylique

7 g 50 de phénacétine

300 mg de phosphate de codéine

200 mg de librium.

A 19 h, la mère la trouve dans le coma et la fait hospitaliser à l'hôpital le plus proche qui nous l'adresse.

Elle arrive dans le service à 20 h.

A l'arrivée, elle est dans un coma léger avec hypotonie des membres supérieurs mais une tendance à la conservation des attitudes. Il existe un myosis. En fin d'examen, les excitations fortes réveillent suffisamment l'enfant pour qu'on fasse un lavage gastrique : les recherches toxicologiques n'y ont pas été faites. On se contente de faire boire la malade, de la surveiller. L'hémodynamique reste bonne ainsi que la diurèse. Le Phénistix dans les urines met en évidence une assez forte concentration de salicylés. Les troubles du tonus vont persister jusqu'au 11 au matin. La numération formule du 11 est normale.

*

* *

OBSERVATION N° 11

BO... Isabelle

est âgée de 4 ans 1/2 et pèse 13 kg 500.

Le 24.7.65 vers 14 h, elle joue avec des suppositoires de salgydal adulte et on constate qu'il en manque deux dans la boîte. L'enfant avouera plus tard les avoir mangés.

Au début de l'après-midi, Isabelle se plaint de douleurs abdominales et vomit.

Vers 15 h apparaît un état de mal convulsif qui durera jusqu'à 18 h 30.

Elle est amenée à l'hôpital le plus proche où l'on observe : une hypertonie généralisée avec des mouvements de type athétosique; un déficit moteur droit avec signe de Babinski droit, des réflexes vifs, diffusés, polycinétiques. Rapidement apparaît un état de mal convulsif.

- 8 cg de gardénal en 2 fois
- 10 cg de chloral en 2 fois
- 1 g de gluconate de calcium intra-veineux

font céder cet état de mal.

L'hémodynamique reste bonne mais apparaissent des vomissements teintés de filets sanglants. Des ecchymoses disséminés sur le corps dont une lors de la pose d'un garrot.

Les examens complémentaires montrent :

- une calcémie à 100 mg
- une glycémie à 2 g 56 mais elle a reçu 500 ml de glucosé iso
- la ponction lombaire est normale.

La persistance du coma avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, un épisode d'encombrement, une cyanose des extrémités et une tachycardie à 140 conduisent à transférer l'enfant en réanimation.

Pendant le transfert, une apnée oblige à faire du bouche à bouche.

Elle entre dans notre service à 22 h 30, soit 8 h 30 après l'intoxication.

A l'arrivée, l'examen montre :

- un aspect de deshydratation,
- une cyanose des lèvres et des ongles que n'explique pas l'état cardio-vasculaire.

Assez rapidement, l'enfant se réveille et injurie l'entourage, mais le signe de Babinski bilatéral persiste.

Plusieurs vomissements sanglants surviennent, au cours de la nuit et l'état reste très inquiétant avec tendance au refroidissement, tachycardie à 160.

Les examens complémentaires montrent une hypokaliémie à 2,6 mg, une méthémoglobinémie à 14 g/l.

Après avoir injecté sans succès 0,50 g de vitamine C, on injecte 1,5 ml de bleu de méthylène et la cyanose disparaît complètement.

La numération formule sanguine montre 190.000 plaquettes, 22.000 globules blancs avec 86 % de polynucléaires.

Le fond d'oeil et l'électro-encéphalogramme sont normaux ainsi que l'électro-cardiogramme.

La crase sanguine est normale, mis à part un temps de Quick à 70 %.

Au cours de la nuit, après une perfusion de 200 ml de sang et de 1.500 ml de glucosé avec des électrolytes, la diurèse est bonne.

Le 26, on observe encore quelques vomissements, la tachycardie se maintient à 140-160 et se fixe ensuite à 100-130.

Le 30, elle sort guérie.

La numération de ce jour montre 9.200 globules blancs avec 52 % de polynucléaires et 11 % d'éosinophiles.

*
* *

OBSERVATION N° 12

ST... Roger

est un garçon âge de 3 ans.

Le 30 octobre 1965 vers 18 h 30, il absorbe 1 suppositoire de salgydal.

A 19 h 15 il vomit, se plaint, devient obnubilé.

A 20 h apparaissent des convulsions généralisées.

Il arrive à l'hôpital le plus proche à 21 h; on y fait cesser les convulsions par perfusion d'hémineurine et on décide de nous l'adresser.

A 23 h, au moment du départ, alors qu'on l'intube, surviennent encore un vomissement et une crise convulsive.

Le 31 à 0 h, il entre dans notre service.

On observe alors :

- un coma profond avec aréflexie et discrète mydriase
- il existe une éruption maculeuse des deux cuisses
- l'autonomie respiratoire nulle nous oblige à le ventiler en permanence.

L'hémineurine est arrêtée et remplacée par une perfusion de glucosé avec électrolytes, sans qu'il y ait reprise des convulsions.

Le 31 dans la matinée, l'état est inchangé mais on est frappé par une cyanose ne disparaissant pas sous oxygène : la méthémoglobinémie est à 12 g/l. L'injection de 3 g 50 de vitamine C intraveineuse reste sans effet. Dans l'après-midi, on injecte 2 cc de bleu de méthylène et la cyanose diminue.

Le 1er, l'enfant va bien, mis à part un faciès vultueux.

La numération formule sanguine est normale. Il retourne à son hôpital d'origine.

*
* * *

OBSERVATION N° 13

OM... Martine

est âgée de 3 ans 1/2 et pèse 14 kg 120.

Le 8.1.65 vers 20 h 30, elle reçoit par erreur 1 suppositoire de salgydal adulte.

20 minutes plus tard apparaît une crise convulsive.

Elle est alors transférée à l'hôpital le plus proche.

Dès son arrivée, elle a une nouvelle crise limitée à l'hémicorps droit. La température est à 35°5, les réflexes sont présents à droite, abolis à gauche. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés.

Elle entre dans le service le 9.1.65 à 2 h 30.

Elle reste en état de coma vigil quelques heures, puis se réveille, légèrement obnubilée. L'examen neurologique est normal. On observe cependant un faciès vultueux.

Les examens complémentaires à l'arrivée ont montré une discrète hypoglycémie à 0,55 g/l, la présence d'urobiline en quantité assez importante dans les urines du 9 au matin. Le fond d'oeil, la radiographie du crâne et l'électro-encéphalogramme sont normaux. Un autre électro-encéphalogramme fait 6 mois plus tard sera aussi normal.

Il faut noter que dans les antécédents maternels, il y a de nombreux comitiaux.

Le seul traitement a été la mise en place d'une perfusion de sérum glucosé contenant des électrolytes.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

GENERALITES (Tableau N° 1)

- L'âge des malades

se situe entre 14 mois et 5 ans, sauf pour les deux intoxications volontaires qui sont toutes deux âgées de 14 ans.

- Les préparations ingérées sont les suivantes :

- 8 fois des dragées d'optalidon dont nous rappelons la formule :

Butalbital 0,050 g	}	pour un comprimé dragéifié
Amidopyrine 0,125 g		
Trimethyl xanthine 0,025 g		

- 1 fois une préparation magistrale de formule suivante :

Butalbital 0,05 g
Amidopyrine 0,125 g
Caféine 0,04 g
Dihydroergotamine 0,0005 g

- 1 fois de la véganine; chaque comprimé contient :

Acide acétyl salicylique 250 mg
Phénacétine 250 mg
Phosphate de codéine 10 mg

associée à du librium.

- 3 fois du salgydal : sous forme de suppositoires adultes; chaque suppositoire contient :

Codelhylline chlorhydrate 0,004 g
Caféine 0,10 g
Quinquina succirubra 0,10 g
Phenyl acetamide 0,20 g
Méthyl phényl acétamide 0,20 g
Ethoxypara-acétanilide 0,20 g
Dimethyl amino-phényl-Pyrazolone 0,3 g

- Les doses maximales par kg de poids absorbées :

- la dose minimale ayant entraîné une intoxication sévère est (obs. n° 3) de :

16,5 mg/kg de butalbital
42 de Pyrazolone
8 de caféine

Ces doses sont d'ailleurs sans doute inférieures puisque le lavage d'estomac a été fait 45 minutes après l'ingestion. Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il faut considérer ces doses comme dangereuses; elles correspondent à l'absorption de 5 comprimés d'optalidon par un enfant de 15 kg, soit 1 comprimé pour 3 kg.

- La dose maximale par kg bien supportée a été la suivante :

Butalbital : 37 mg

Dérivés de la Pyrazolone : 93 mg

Caféine : 18,5 mg

mais il s'agissait d'une grande fille et d'autre part ces doses ne sont pas certaines, comme dans le cas n° 3.

La dose minimale de salgydal ayant entraîné une intoxication est de 1 suppositoire par voie rectale pour un sujet de 14 kg 120.

La dose maximale observée sans évolution grave est de 2 suppositoires pour une enfant de 13 kg 500, mais ces suppositoires ont été avalés et l'enfant a vomi. Or les suppositoires sont des corps gras, ils quittent donc lentement l'estomac.

- Les délais d'apparition des symptômes sont presque sans exception inférieurs ou égaux à 1 heure (tableau 1), ce qui correspond au taux sanguin maximum observé entre 1 et 2 heures après la prise.

- Les gestes d'évacuation gastrique n'ont ici bien sûr pas influencé les délais d'apparition des symptômes puisqu'ils ont toujours été faits après que les symptômes soient apparus.

Dans le cas de ces intoxications à absorption digestive rapide, il est bien certain que l'apomorphine, par sa rapidité d'action est la mieux indiquée pour évacuer le contenu gastrique.

GENERALITES ET DOSES TOXIQUES

O = optalidon S = salgydal V = véganine P = préparation magistrale
L = lavage d'estomac A = aspiration gastrique

TABLEAU N° 1

N° observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age de l'enfant	21 mois	4 ans	4a ½	5 ans	2a 10m.	5 ans	14 ans	14 m.	2 5m.	14 ans	4a ½	3 ans	3a ½
Préparation ingérée	0	0	0	0	0	0	0	0	P	V	S	S	S
Dose/kg en mg de butalbital	14		165				37		66				
de dérivés de Pyrazolone	34		41				93		166		44		21
de dérivés de l'aniline											89		42
de codéine											0,6		0,3
de caféine	7		8				185		53		15		7
de quinquina succirubra											15		17
de Dihydro- ergotamine									0,6				
Gestes d'éva- cuation		L	L		L				A	L			
Délais d'éva- cuation		2 h	45'		45'				1h30	2h15			
Délai apparition 1er symptôme	10'	<2h	45'	45'			1 h		1 h	1h15	1 h	45'	20'
Intubation			+		+	+						+	

ANALYSE DES SYMPTOMES

13/13 ont eu des troubles neurologiques.

- Le coma 12 fois. On l'observe aussi bien avec les préparations contenant des barbituriques qu'avec les autres. Avec les préparations contenant des barbituriques on retrouve les signes classiques de début : obnubilation, titubation, somnolence.

- Les convulsions 5 fois dont 3/3 avec le salgydal. On peut incriminer ici les dérivés de la pyrazolone.

La caféine a sans doute joué un rôle favorisant, mais n'est pas la seule en cause, surtout dans les deux cas à 8 et 7 mg/kg (la dose thérapeutique préconisée jadis comme stimulant respiratoire était de 3 fois 6 mg/kg/24 h).

- Les troubles du tonus : 4 cas.

- Les troubles des réflexes ostéo-tendineux 5 fois hyper-ou hyporéflexivité.

- Le signe de Babinski est signalé 2 fois.

- Le myosis est signalé 1 fois sans dérivé de la codéine.

- La mydriase 3 fois dont une est à mettre sur le compte de l'arrêt cardiaque. Ailleurs elle s'observe dans l'intoxication par l'optalidon et le salgydal. Les deux points communs sont les dérivés de la pyrazolone et la caféine. Elle a d'autant plus de valeur dans le cas du salgydal qu'il y a des dérivés de la codéine.

On a observé en plus :

- de l'agitation 2 fois avec l'optalidon.

- une athétose 1 fois avec le salgydal

- un nystagmus transitoire avec l'optalidon, à mettre sans doute sur le compte des dérivés de la pyrazolone

- les troubles digestifs 8 fois (tableau n° 3) :

SIGNES NEUROLOGIQUES

TABLEAU N° 2

(+) = 1er symptôme observé 1 = coma vigil
 2 = coma profond mais sans signe neuro-végétatif
 3 = coma avec signes neuro-végétatifs

N° observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Obnubilation					(+)							+	
Titubation	(+)	(+)	(+)	(+)					(+)				
Agitation	(+)							+					
Coma	1		3	3	2	3	1	1	3	1	3	2	1
Convulsions			+					+			+	+	+
Myosis			+							+			
Mydriase		+				+						+	
Nystagmus		+											
Mouvements athétosiques											+		
Altérations de l'E.E.G.		-				+					-		

SIGNES DIGESTIFS

TABLEAU N° 3

N° observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Douleurs abdominales											(+)		
Vomissements		+	(+)	(+)		+	+	+			(+)	(+)	
Hématémèses							+				+		

- . vomissements 8 fois, 6 optalidon, 2 salgydal : peuvent en être responsables par recoupement :

la caféine

les dérivés de la pyrazolone

les dérivés de l'aniline

- . hématémèse 2 fois : 1 optalidon, 1 salgydal; les dérivés de la pyrazolone sont sûrement en cause : la caféine est peut-être favorisante; des autres composants du salgydal, on ne peut rien dire.

- Les signes généraux : 8/13.

- . tendance à l'hypothermie 4 fois, 1 fois avec l'optalidon, 1 fois avec une préparation voisine de l'optalidon, 2 fois avec le salgydal
- . tendance au collapsus 3 fois, 3 optalidon, à mettre donc plutôt sur le compte des barbituriques
- . tachycardie 1 fois : salgydal
- . déshydratation 1 fois : salgydal

- Les troubles respiratoires (tableau n° 5) : ils sont difficiles à analyser du fait que nous avons intubé et ventilé un certain nombre d'enfants à titre préventif; nous avons observé :

- . encombrement 2 fois
- . arrêt respiratoire 1 fois

- Les signes cutanés (tableau n° 6) : faciès vultueux 4 fois, que l'on attribue classiquement à la codéine (2 salgydal) ou aux barbituriques (2 optalidon).

éruption maculeuse : 1 salgydal

purpura : 1 salgydal.

- Les désordres biologiques (tableau n° 7)

- . tendance à l'hypokaliémie 3 fois, 2 optalidon, 1 salgydal
- . la méthémoglobinémie 2 fois : 2 salgydal attribuables aux dérivés de l'aniline
- . la chute du taux de prothrombine 2 fois, 1 salgydal, 1 optalidon, sans doute imputables à la pyrazolone
- . polynucléose 1 fois : salgydal
- . éosinophilie 3 fois : 1 salgydal, 2 optalidon.

SIGNES CUTANES

TABLEAU N° 6

[illegible]

SIGNES BIOLOGIQUES

TABLEAU N° 7

[illegible]

- L'évolution et le traitement :

Tous nos cas ont évolué favorablement sans séquelles. Le traitement a fait appel aux diverses combinaisons figurées sur le tableau N° 8.

- on entend par perfusion simple : du sérum glucosé à 5 ou 10 % additionné d'électrolyte.
- on entend par cure de diurèse alcaline : une diurèse déclenchée par la perfusion suivante : 6 litres pour 1,73 m² de surface corporelle, à raison de
 $\frac{1}{3}$ de sérum bicarbonaté à 14 %
 $\frac{1}{3}$ de mannitol à 10 %
 $\frac{1}{3}$ de sérum glucosé à 10 %
auxquels on ajoute 40 mEq de KCl par litre de solution.
- on a dû avoir recours à l'intubation trachéale 4 fois - à la ventilation assistée 3 fois.

Contre la méthémoglobinémie : la vitamine C a été utilisée 2 fois sans succès; le bleu de méthylène à la dose de 1 à 2 mg/kg (sous forme de solution à 1 %), par voie IV 2 fois avec succès.

N° observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Perfusion simple	+		+	+							+	+	+
Diurèse alcaline					+	+	+	+	+				
Sang ou plasma			+								+		
Exsanguino-transfusion		+											
Intubation trachéale			+		+	+						+	
Ventilation assistée			+		+							+	
Anti-convulsivants			+								+	+	
Bleu de méthylène											+	+	

EN CONCLUSION

Les intoxications que nous avons observées ont un certain nombre de points communs quel que soit le toxique :

- leur rapidité d'apparition inférieure à une heure, parfois 10 minutes après l'ingestion, d'où la nécessité d'une évacuation gastrique ultra-précoce pour être efficace
- leur début fréquent par des troubles digestifs
- l'existence constante de signes neurologiques
- l'évolution toujours favorable.

Les dérivés de la pyrazolone semblent plutôt responsables

- des convulsions,
- des hématomèses,
- de la mydriase,
- du nystagmus,
- de la chute du taux de prothrombine.

Les dérivés de l'aniline sont indiscutablement responsables de la méthémoglobinémie.

Les autres signes observés sont difficilement attribuables à un composant particulier.

Nous terminerons en soulignant le danger de l'administration de doses trop importantes de ces produits chez l'enfant et rappellerons les doses non toxiques habituellement recommandées de chacun de ces composants :

- Barbituriques per os : 1 cg/kg/24 h
- Acide acétyl salicylique : 5 cg/kg/24 h

Dose que l'on peut légèrement dépasser sous surveillance, sans jamais atteindre 10 cg/kg/24 h.

- Codéine : 1 mg/kg/24 h. Comme anti-tussif (contre-indiquée au-dessous de 30 mois).
- Quinine : 0,10 g par année d'âge.
- Dérivés de l'aniline : 1 à 2 cg/kg/24 h, répartis en 4 à 6 prises.
- Dérivés de la pyrazolone : 1 à 2 cg/kg/24 h.

Ces deux dernières médications sont déconseillées chez l'enfant mais ne sont pas toxiques à ces doses.

*

* *

INTOXICATION PAR LE METALDEHYDE

GENERALITES

Le métaldéhyde ou "META" résulte de la polymérisation de l'aldéhyde acétique. Sa formule est : $(C_2H_3CHO)_4$.

Il est utilisé comme combustible pour le camping, le chauffage de certains jouets (machines à vapeur, moteurs); il est souvent utilisé aussi pour allumer du feu ou un poêle à mazout, d'où son surnom d'"alcool solide".

Il s'agit d'un solide blanc, non hygroscopique, insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants habituels. Il est délivré dans le commerce sous forme de tablettes pesant chacune 4 g.2.

Dans l'organisme, il semble qu'il soit lentement retransformé en aldéhyde acétique.

TOXICITE

Les signes de l'intoxication sont les suivants : deux heures après l'ingestion surviennent des douleurs abdominales, violentes, des vomissements ressemblant à du lait caillé; le malade tombe dans le coma, le visage pâle, les pupilles en mydriase; le pouls est petit, filiforme; la respiration ralentie; les extrémités couvertes de sueur; la température est basse, on observe des convulsions, des contractures musculaires, puis la mort survient.

Dans les cas moins sévères peut se développer une atteinte hépatique et rénale.

Selon FABRE, la dose léthale chez l'enfant est de une ou deux tablettes. Il pense qu'une dose de 0,10 g par kg de poids est mortelle.

Les dégâts anatomo-pathologiques semblent mal connus. Dans le cas de LEWIS et COLE (11), il est rapporté qu'il existe une congestion générale de l'encéphale avec des pétéchies dans la substance blanche, l'endocarde et le ventricule gauche; le foie est pâle avec des zones hémorragiques.

L'examen microscopique a mis en évidence une dégénérescence graisseuse du parenchyme hépatique avec des zones de nécrose.

Nous avons trouvé peu de choses dans la littérature à propos de cette intoxication. Il semble qu'il n'y ait rien de publié au cours de la dernière décennie. C'est pourquoi nous avons jugé bon de rapporter notre expérience à ce sujet, bien que nos observations ne soient pas toutes significatives.

*
* *

VOICI MAINTENANT LE RESUME DES 10 OBSERVATIONS DU SERVICE.

OBSERVATION N° 1

GA... Brigitte

est âgée de 16 mois, pèse 11 kg 600 et mesure 80 cm.

Le 22 avril 1967 à 8 h 45, elle absorbe une quantité indéterminée de méta. Elle en a plusieurs tablettes dans la bouche lorsque l'intoxication est découverte.

Sa maman lui donne d'abord 1/2 verre de lait.

1 h 15 après l'ingestion, un lavage d'estomac ramène des débris de méta.

2 heures après l'ingestion, Brigitte arrive dans notre service; elle en ressort le 23.

Elle n'a présenté aucun signe clinique et reste en observation à l'hôpital jusqu'au 25 sans qu'aucun signe n'apparaisse, en particulier aucun signe neurologique n'a été observé.

Les examens complémentaires ont montré : une calcémie à 100 mg, une glycémie à 0,67 g; la numération formule sanguine avec plaquettes, l'ionogramme sanguin et urinaire, la radiographie de thorax sont normaux. L'Astrup montre une discrète alcalose gazeuse à 7,43 avec une P CO₂ à 29.

L'électro-encéphalogramme, lui, est anormal; on observe en effet le 22, jour de l'intoxication, à l'état de veille, un rythme de base très ample, lent à 4 ou 5 cycles/s, diffus, symétrique. Lors du sommeil spontané, les rythmes rapides, les ondes lentes et les ondes aiguës sont nombreux, symétriques; on observe des sursauts spontanés suivis de réapparition du rythme de base très ample.

Les recherches toxicologiques dans les urines du 22 et du 23 ont mis en évidence du métaldéhyde, confirmant l'authenticité de l'intoxication.

Une recherche dans le sang a aussi été positive le 22.

Nous nous sommes contentés de surveiller l'enfant. Elle a reçu les 24 premières heures une perfusion de sérum glucosé avec calcium et électrolytes.

OBSERVATION N° 2

MA... Jean-François

est âgé de 27 mois; il pèse 11,300 kg pour une taille de 88 cm.

Le 6 juin 1966 à 10 heures, il absorbe une quantité indéterminée de produit. On lui en trouve des débris dans la bouche.

A 11 h 30, on lui fait un lavage d'estomac où l'on ne retrouve pas de débris caractéristiques. On lui administre 5 g de sulfate de soude et on nous l'adresse après pose d'une perfusion de glucose à 10 % avec électrolytes.

Il arrive dans notre service à 15 heures.

L'examen montre alors : un pouls un peu rapide à 130-150, une tension un peu élevée à 13. L'examen neurologique est normal.

Le 7 à 2 heures, soit 16 heures après l'ingestion du produit, apparaît un tremblement intentionnel et une ataxie importante.

A 11 heures l'examen est redevenu normal.

L'enfant sort le 8.

Les examens complémentaires ont montré un ionogramme sanguin et urinaire normal, la présence d'acétone à 3 croix dans les urines. L'électro-encéphalogramme fait le 7 a montré un rythme de base à 6 c/s environ, un peu trop régulier, symétrique, non réactif à l'ouverture des yeux; des ondes lentes hypersynchrones diffuses à l'hyperpnée lors des cris ou à la somnolence; des rythmes rapides assez abondants; et notre électro-encéphalographiste conclut : activité de fond régulière non réactive, mais pas d'altérations importantes.

*
* *

OBSERVATION N° 3

CA... Didier

est un enfant âgé de 1 an 1/2.

Le 17 janvier 1968 à 18 h 30, il croque une demi-tablette de méta.

Sa maman lui donne alors un verre de lait et le conduit sur les conseils de son médecin à l'hôpital le plus proche. Il y arrive à 18 h 50. On lui fait alors un lavage gastrique qui ramène de nombreux débris du toxique; puis l'enfant nous est adressé pour surveillance.

Il séjourne chez nous du 17 au 18, puis est renvoyé dans son service d'origine sans que nous ayons observé le moindre signe clinique.

Les examens paracliniques faits ont montré une discrète alcalose gazeuse avec un pH à 7,44 et une $P\text{ CO}_2$ à 31.

Les recherches toxicologiques ont montré des traces de méta dans les urines du 18.

La numération formule sanguine, la glycémie, la calciurie, l'ionogramme ainsi que la radiographie de thorax ont été normaux. L'électro-encéphalogramme n'a pas été fait.

*
* * *

OBSERVATION N° 4

SI... Jérôme

est âgé de 18 mois et pèse 12,500 kg.

Le 9.12.66 à 10 h 30, sa maman le trouve en train de jouer avec une boîte de méta; il en a plusieurs tablettes dans la bouche.

Jérôme arrive dans notre service à 11 h 30.

Dans le taxi qui l'amène, il a un accès de pâleur.

A l'entrée, on lui fait un lavage d'estomac qui ramène de nombreux fragments de tablettes, ce qui confirme l'authenticité de l'intoxication.

Il séjourne chez nous jusqu'au lendemain matin.

La surveillance clinique n'a rien montré d'anormal, si ce n'est des soubresauts pendant le sommeil.

On a trouvé des traces d'albumine dans les urines. A l'entrée, la calciurie était à 100 mg, l'ionogramme a montré une urée à 0,50 g, un potassium à 3 mEq.

L'électro-encéphalogramme a montré une discrète asymétrie avec un tracé plus ample et plus actif à droite qu'à gauche, à prédominance postérieure.

*
* * *

OBSERVATION N° 5

CH... Sophie

est âgée de 2 ans 10 mois, et pèse 10 kg.

Le 9.5.1967 à 12 h 30, elle avale une demi-plaquette de méta.

A 17 heures, elle a des douleurs abdominales assez vives.

Elle subit alors un lavage d'estomac qui ramène des débris du produit, identifié au laboratoire.

A 19 heures, on observe de petits mouvements cloniques aux membres inférieurs associés à une érythrose du visage.

Elle arrive dans notre service à 20 heures. On observe alors une conscience normale mais des signes de tétanie nets :

- mains d'accoucheur en permanence,
- pied en équin,
- museau de tanche en permanence,
- Chvostek évident,
- signe de Trousseau.

Le pH est à 7,44 avec une PCO_2 à 39 et un base exès à +2. Mais elle a reçu 210 ml de sérum bicarbonaté à 14 pour 1000 avant son arrivée dans le service.

L'ionogramme montre une urée à 0,50 g et des protides à 73 g/l; le reste est normal. La glycémie est à 0,90 g, la calcémie à 104 mg. Le rapport QT/RR est à 28/48 m.

Le 10.5, l'enfant va mieux, a encore des signes de tétanie : mains d'accoucheur, Chvostek.

Le pH sanguin est à 7,44; la PCO_2 à 27,(; le base exès à -3. La calcémie est à 101 mg, la magnésémie à 25 mg; il y a des traces d'albumine dans les urines.

Un électro-encéphalogramme, alors que l'enfant présente des clonies, montre un rythme de base net de 6 à 7 cycles/s, mal réactif, un peu plus ample à gauche, parfois très aigu, une courte bouffée surtout à gauche. Lors du sommeil spontané léger, il y a une diminution du rythme de base : des ondes lentes de 4 à 6 cycles/s, une augmentation des rythmes rapides avec quelques bouffées de pointes rapides postérieures et temporales très courtes, et notre

électro-encéphalographiste conclut à un tracé ressemblant à celui de la spas-mophylie du jeune enfant.

L'électro-myogramme montre des signes patents de spasmophilie sous forme de doublets et de multiplets.

Le 11.5, tous les signes ont disparu, elle quitte le service guérie. On n'a noté aucun signe particulier, aucune ataxie. La recherche de méta dans les urines a confirmé l'authenticité de l'intoxication.

Elle a été revue le 15.6.67 et n'a présenté aucune anomalie depuis son intoxication.

*
* * *

OBSERVATION N° 6

TA... Rémy

est âgé de 2 ans 9 mois et pèse 14 kg.

Le 16 avril 1965 à 20 heures, il absorbe 1/2 tablette de méta.

A 21 h 10, on lui fait un lavage d'estomac avec du sérum bicarbo-naté.

L'examen à ce moment est normal.

Le 17 au matin, on constate :

- une démarche ébrieuse
- les réflexes ostéo-tendineux sont vifs
- il existe un myosis.

L'électro-encéphalogramme montre un tracé trop actif, trop aigu avec surcharge de rythmes rapides, surtout dans les régions postérieures.

Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

La numération formule sanguine est normale.

Le 18, l'enfant sort avec un examen normal.

Il sera revu 4 jours, puis 1 mois plus tard; il n'a aucune séquelle de son intoxication.

L'électro-encéphalogramme du 18 mai 1965 est normal.

*
* * *

OBSERVATION N° 7

AM... Valérie

est âgée de 1 an et pèse 10 kg.

Le 5 octobre 1969 à 11 heures, elle absorbe 2 à 3 tablettes de metaldéhyde devant ses parents qui s'en aperçoivent immédiatement et sans délai la font vomir. Ils constatent des débris blancs dans le rejet.

A 16 heures apparaît une ébriété.

A 16 h 30, elle vomit son repas de 13 h 30; d'autres vomissements surviennent entre 16 h 30 et 18 h 30.

Elle entre chez nous à 18 h 30. Elle sort le 7 sans qu'aucun signe clinique ni para-clinique n'ait été constaté.

*
* * *

OBSERVATION N° 8

MA... Alain

est âgé de un an et trois mois.

Le 30.9.1967 à 11 heures, il absorbe une quantité indéterminée de metaldéhyde; à midi il s'alimente normalement.

A 15 heures apparaissent : des accès de tremblement, la démarche devient instable, ébrieuse, l'enfant est apathique, obnubilé. Quelque temps après il vomit son repas de midi, puis des débris blanchâtres.

Il est alors conduit à l'hôpital le plus proche où l'on observe : une conservation de la conscience, une hostilité, un tremblement permanent, une hypertonie modérée diffuse; le reste de l'examen est normal.

La crainte d'une évolution grave le fait transférer à proximité de notre unité.

A son arrivée on observe : des mouvements anormaux des membres; ce sont des tremblements grossiers inégaux, avec soubresauts peu importants survenant à des intervalles irréguliers. Par moment on observe des clonies plus fines, les pouces sont en opposition dans les paumes à demi-fermées.

La démarche est ébrieuse, ataxique, avec tendance à la chute.

Il n'y a pas de troubles du tonus, la force musculaire est intacte, les cutanés plantaires sont en flexion, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs.

Il existe un signe de Chvostek et un signe de Trousseau évidents.
Le reste de l'examen est normal.

La glycémie est à 1 g; la calcémie à 100 mg; la magnésémie à 24 mg; il y a des corps cétoniques dans le sang; l'ionogramme sanguin montre un sodium à 132 mEq, un chlore à 96 mEq, des protides à 72 g par litre, une urée à 0,35 g, un hémocrite à 41 %, seul le potassium est trouvé au taux anormal de 2,6 mEq par litre.

A 22 heures surviennent des vomissements bilieux.

A 22 h 15 survient une crise convulsive généralisée qui cède bien à l'injection de 10 mg de Valium* intra-veineux.

Alain est alors transféré en réanimation.

A 23 h 15 surviennent de nouvelles convulsions traitées de la même manière.

L'évolution se fera ensuite sans problèmes : on installe une perfusion de sécurité faite de sérum glucosé contenant des électrolytes, et en particulier 40 mEq de potassium.

Au cours des journées du 1er et du 2 on observe des trémulations, des mouvements anormaux, une incoordination motrice, un tremblement d'attitude, tandis que le reste de l'examen est normal.

*
* *

OBSERVATION N° 9

TH... Christine

est âgée de 4 ans et pèse 18 kg.

Le 6.4.1965 à 18 heures elle absorbe 1/2 tablette de méta. Ses parents lui administrent alors un verre de lait.

A 21 heures elle vomit.

A 22 heures elle arrive à l'hôpital le plus proche où l'on observe des vomissements, un hoquet et un certain degré de nervosité; aucun geste thérapeutique efficace n'est entrepris.

Le 7.4. à 3 heures apparaissent un tremblement intentionnel, une contracture réductible des membres inférieurs et une main d'accoucheur typique. Christine nous est alors adressée.

A 5 heures, à l'arrivée en réanimation, on observe une grande agitation, une incoordination motrice importante, une ataxie, un tremblement intentionnel, parasité par de grands mouvements choréiformes, parfois associés à de grands sursauts de tout le corps.

Il existe des signes évidents de spasmophilie : signe de Chvostek, signe de Trousseau. Le reste de l'examen est normal, la calcémie est à 97 mg, la numération formule sanguine est normale ainsi que le culot urinaire, l'ionogramme, l'ECG. Seul l'EEG est perturbé dans le sens irritation.

Le 8.4 persistent le tremblement, le signe de Chvostek; surtout une ataxie importante. Le complet hépatique avec transaminases est normal.

Le 9 et 10 l'ataxie va diminuant et Christine quitte le service.

*
* *

OBSERVATION N° 10

G... Pascal

est âgé de 2 ans 1/2 et pèse 14 kg.

Le 24.12.1964 à 20 h 10, il absorbe 4 g de méta, soit 1 tablette.

A 20 h 30 apparaissent un hoquet et des mouvements anormaux.

A 21 heures il arrive à l'hôpital le plus proche où on lui fait un lavage gastrique qui ramène quelques débris blanchâtres.

A 22 h 30 il arrive en réanimation. On observe alors des mouvements anormaux de type choréiformes, une discrète obnubilation, une hypotonie marquée, surtout une franche ataxie. Les pupilles sont en mydriase, réagissant à la lumière; le reste de l'examen est normal. Il n'existe en particulier aucun signe de collapsus. Quelques vomissements surviennent en cours d'examen.

On met en route une cure de diurèse osmotique simple, on injecte du gardénal et on se contente de surveiller l'enfant.

L'évolution ultérieure est favorable; on a cependant observé jusqu'au 30 la persistance de l'ataxie et du tremblement.

Les examens paracliniques ont montré que : l'hémogramme, le complet hépatique avec transaminases, le culot urinaire, l'EEG (à la 48ème heure) ainsi que la clearance à la créatinine étaient normaux. L'examen du fond d'oeil n'a pas montré d'anomalie.

*
* *

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

TABLEAU I

L'âge de nos patients est compris entre 1 et 4 ans.

Les doses par kg de poids sont difficiles à évaluer du fait que presque tous nos malades ont eu une évacuation du contenu gastrique.

Pour le cas n° 9, où on connaît le poids de l'enfant et la dose exacte absorbée, elle est de 2 g pour 18 kg, soit 111 mg/kg.

L'évacuation gastrique a été faite dans des délais de 5 minutes à 4 h 30. Il est intéressant de noter que dans le lavage effectué après un délai de 4 h 30, on a identifié avec certitude du Méta, ce qui tendrait à prouver que ce produit peu soluble séjourne longtemps dans l'estomac et justifie une évacuation gastrique même tardive.

La preuve toxicologique a été apportée chez 4 malades :

- 1 fois dans le sang et l'urine (cas n° 1)
- 1 fois dans les urines (cas n° 3)
- 1 fois dans le lavage gastrique (cas n° 4)
- 1 fois dans le lavage gastrique et l'urine (cas n° 5)
- Les cas n° 1 et 3 n'ont eu aucun signe clinique.

Les délais d'apparition des symptômes sont généralement assez tardifs. Ils se situent entre 3 heures et 16 heures, sauf pour deux cas qui correspondent probablement à des doses massives où ils sont respectivement de 45 et 20 minutes (cas 4 et 10).

Les signes digestifs sont plus généralement les premiers en date; leur délai d'apparition n'excède pas 4 h 30.

Les signes neurologiques peuvent survenir en même temps, mais souvent plus tardivement. Ils se prolongent plus longtemps.

Les convulsions en particulier ont été observées à la 11ème heure. L'ataxie est apparue une fois à la 16ème heure.

*
* *

Cette chronologie correspond à peu près à celle décrite par les autres auteurs. La possibilité d'un début tardif est importante à connaître. Il ne semble cependant pas y avoir de parallélisme entre la rapidité d'apparition des symptômes et la gravité, mais ceci est difficile à affirmer sur si peu de cas.

La littérature n'éclaire pas sur ce point. Dans le cas mortel rapporté par Lewis, les troubles digestifs sont apparus au bout d'une heure, les convulsions à la 5ème heure et la mort est survenue dans un état de mal convulsif à la 33ème heure. Nous avons des cas à symptomatologie plus précoce, d'autres plus tardifs d'évolution favorable.

Les principaux signes observés ont été les suivants :

Signes neurologiques

- L'ataxie : 6 cas sur 10; 3 fois elle a inauguré le tableau, à la 5ème heure, 12ème heure et 16ème heure.
- Le tremblement intentionnel 4 fois. 2 fois il a inauguré le tableau à la 4ème heure et à la 16ème heure.
- Les mouvements cloniques 3 fois, dont 1 fois associés à un hoquet à la 20ème minute.
- Les signes cliniques évidents de spasmophilie 3 fois avec 3 fois une calcémie normale. 2 fois une magnésémie normale, 1 fois non dosée. La seule fois où a été fait l'E.M.G., il confirmait la spasmophilie. Le malade n'a malheureusement pas été revu pour suivre l'évolution de cette spasmophilie électrique.
- Les convulsions n'ont été notées qu'une seule fois à la 11ème heure et ont très bien cédé à l'injection intra-veineuse de Diazepam.
- Pour les autres signes, cf. tableau.

TABLEAU I

- 37 -

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age	16m	27m	18m	18m	2a10	2a9	1 a	15m	4 a	2a
Poids en kg	11,6	11,3		12,5	10	14	10		18	14
Dose totale ingérée en nombre de tablettes			1/2		1/2	1/2	2		1/2	4
Gestes d'évacuation	L	L	L	L	L	L	V			L
Délais de l'évacuation	1h15	1h30	20'	1h	4h30	1h10	5'			50'
Délai d'apparition du 1er symptôme		16h		45'	4h30	12h	5 h	4h	3h	20'
Preuve toxicologique	+		+	+	+					
=====										
Tremblement intentionnel		(+)						(+)	+	+
Ataxie		(+)				(+)	(+)	+	+	+
Obrubilation								+		+
Crises comitiales								+		
Mouvements cloniques				+	+					(+)
Hypertonie ou hypotonie								+		
Réflexes vifs						+				
Myosis ou mydriase						+				
Signes cliniques de tétanie					+			+	+	
EEG altéré	+	+		+	+	+				
EMG altéré					+					
Hoquet									(+)	(+)
Douleurs abdominales					(+)					
Vomissements crayeux							+	+	(+)	+
=====										
Accès de pâleur				(+)						
Erythrose du visage					+					
=====										
Calcémie en mg/litre	100			100	104			100	97	
Magnésémie en mg/litre					25			24		
Glycémie en grammes/litre	0,67				0,90					
Hypokaliémie (mEq/litre)								2,6		
Urée sanguine en g/litre				0,50	0,50		0,40	0,35		
Alcalose gazeuse	+		+		+					
NFSanguine normale	+	+	+	+	+	+				
Albuminurie				+	+					
Transaminases normales									+	+

(+) = premier signe observé

Les signes digestifs

- Les vomissements crayeux 4 fois. Ils inaugurent une fois la scène à la 3ème heure.
- Les douleurs abdominales inaugurent une fois la scène à 4 h 30.
- Le hoquet inaugure deux fois la scène à la 20ème minute et à la 3ème heure.
- Un cas de pâleur a été une fois le premier signe à la 45ème minute.
- On a noté une fois une érythrose du visage.

Biologiquement

- L'atteinte rénale a été douteuse. Dans deux cas on a trouvé une albuminurie transitoire et une urée discrètement élevée (0,50 g par litre), dans un autre cas la fonction rénale a été étudiée et trouvée normale.
- Les fonctions hépatiques ont été étudiées deux fois et trouvées deux fois normales.

AU TOTAL

L'intoxication par le métaldéhyde semble une intoxication assez particulière à l'enfant du fait de la présentation de ce produit qui peut ressembler à une friandise.

Nous en avons recueilli 10 cas seulement, mais ceci tient au fait que nous ne les faisons plus hospitaliser dans l'U.S.I.E.; tout au plus les met-on à proximité en cas d'ingestion massive ou d'évacuation gastrique non faite. Le nombre d'appels téléphoniques pour cette intoxication n'est pas exactement chiffré mais est considérable.

Les symptômes de l'intoxication sont de deux ordres :

Digestifs

- . vomissements crayeux
- . hoquet
- . douleurs abdominales.

Ils semblent les plus précoces, survenant dans un délai de quelques minutes à 4 ou 5 heures.

Neurologiques

Leur délai d'apparition semble un peu plus tardif et peut se prolonger jusqu'à la 16ème heure dans nos cas.

Le maître symptôme est l'ataxie. Viennent ensuite :

- . le tremblement
- . les signes de spasmophilie
- . les convulsions.

Le pronostic

nous semble dans l'ensemble favorable. Il faut tempérer cet optimisme du fait que presque tous nos malades ont eu une évacuation gastrique efficace, et surtout que cette évacuation gastrique semble encore efficace même après un délai de 4 h 30, du fait probablement de la lenteur de l'absorption de ce produit insoluble.

En cas d'ingestion massive, nous pensons que la purgation saline est ici tout à fait indiquée comme méthode complémentaire.

Le traitement de cette intoxication nous semble être :

- l'évacuation du toxique même après de longs délais,
- la purgation saline,
- la mise en place d'une perfusion pour avoir un bon abord veineux. En cas de convulsions, nous avons utilisé avec succès le Diazepam.

*
* *

INTOXICATION PAR LA THEOPHYLLINE

INTRODUCTION

Comme toutes les drogues actives, la théophylline est une drogue toxique.

L'intoxication par la théophylline est une intoxication inconnue chez l'adulte, mis à part les cas de mort subite dues à des injections intra-veineuses trop rapides et qui relèvent sans doute d'un mécanisme différent.

Sa fréquence est difficile à préciser; nous en connaissons une soixantaine de cas publiés dans la littérature depuis l'observation initiale de PIOppi en 1954 (45-46) : NOLKE (44) en 1956 en étudie 13 cas et NADEAU G. (42) en 1965 fait une bonne analyse symptomatique de 22 cas.

Dans le service de réanimation de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul entre 1965 et 1969 inclus, sur 343 intoxications hospitalisées, nous en avons observé 9 cas dont 3 extrêmement sévères; une intoxication a entraîné la mort et deux autres ont laissé des séquelles neurologiques probablement définitives ce qui représente une forte proportion de cas graves si on considère que sur 343 entrants nous n'avons eu que 10 décès.

L'épidémiologie est assez caractéristique. Dans de nombreux cas il s'agit d'erreur thérapeutique. La majorité des cas de la littérature sont dûs à des formes rectales et l'erreur la plus courante est l'administration de formes adultes à des enfants.

Sur nos 9 cas, 4 sont dûs à des suppositoires, 3 sont des erreurs thérapeutiques.

Cette notion d'erreur thérapeutique est fondamentale pour trois raisons : l'intoxication est méconnue à son début; la drogue continue à être administrée souvent malgré les signes patents d'intoxication; enfin, cette méconnaissance de l'intoxication exclut tout geste d'évacuation immédiat dont on sait la valeur. L'utilisation de formes suppositoires est un facteur d'aggravation, toujours du fait de l'impossibilité d'évacuer le toxique et du fait aussi d'une lente diffusion et d'un taux sanguin élevé tardif.

Enfin, pour clore ce chapitre, il est bon de mettre en garde le praticien contre le nombre important de spécialités pharmaceutiques qui contiennent de la théophylline à dose toxique pour l'enfant et dont le nom n'est pas toujours évocateur. Nous n'avons pu en publier la liste tant elle est importante.

*
* * *

RAPPEL HISTORIQUE

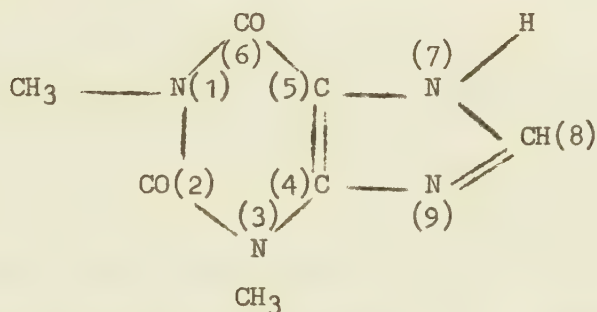
Extraite en 1888 par KOSSEL des feuilles de thé.

Synthétisée en 1895 par FISHER à partir de l'acide urique, la théophylline n'est à la pharmacopée française que depuis 1937.

RAPPEL CHIMIQUE

La théophylline, comme la caféine et le théobromine, sont des dérivés méthyles de la xanthine, elle-même étant la dioxo 2.6 Purine.

Elle répond à la formule suivante :



C'est la 1.3 Diméthyl Xanthine.

PROPRIETES PHYSIQUES

La théophylline se présente sous forme de cristaux incolores, inodores, de saveur faiblement amère - peu solubles dans l'eau (1/200). Le radical H libre en 7 lui confère des propriétés d'un monoacide faible.

On en utilise de nombreux dérivés hydrosolubles dont le plus courant est l'aminophylline ou théophylline éthylène diamine qui contient 75 % de théophylline.

ABSORPTION - METABOLISME - EXCRETION

L'absorption : les rapports entre le mode d'administration et les taux sanguins sont importants à connaître en matière d'intoxication. En effet, ils permettent de prévoir théoriquement le moment dangereux ou au contraire de rassurer si

aucun symptôme n'a eu lieu au moment du taux sanguin maximum théorique.

D'après ISAKSSON (30) :

Après administration intra-veineuse :

la concentration plasmatique maximum atteinte d'emblée décroît pour atteindre la moitié du taux initial en 2 heures.

Après administration orale :

la concentration maxima est atteinte vers la première heure puis décroît régulièrement pour atteindre la moitié du taux initial en 4 ou 5 heures.

Après administration rectale :

la concentration maximum n'est atteinte qu'en 3 ou 4 heures, puis décroît lentement puisqu'à la 6ème heure elle est encore de l'ordre de 80 % de la concentration maxima.

Métabolisme, excrétion (d'après BRODIE - 19) :

Dans l'organisme, la théophylline est transformée par oxydation en position 8 en acide 1-3 diméthyl urique; 50 % d'une dose injectée est retrouvée sous cette forme dans les urines. La déméthylation partielle donne le 1 ou le 3 acide méthyl urique. On n'en retrouve que de faibles doses dans les urines, enfin 10 % sont excrétés sous forme intacte; les 30 à 40 % restants sont transformés en créatinine par transméthylation. La théophylline est identifiable et dosable dans les liquides physiologiques, mais c'est un dosage difficile.

PHARMACOLOGIE

Un certain nombre de ses propriétés sont bien connues et utilisées de longue date; nous ne ferons que les rappeler :

- Sur la musculature lisse : elle entraîne un relâchement particulièrement net au niveau des bronches;
- Sur le muscle strié : elle a une action directe stimulante comme le prouvent les expériences sur la fibre isolée;
- Sur le système cardio-vasculaire : elle augmente le débit cardiaque par action directe sur le muscle. Son action sur le rythme est variable car elle entraîne une stimulation vagale; elle entraîne une vaso-dilatation coronaire.

Elle entraîne une chute de la pression veineuse avec vaso-dilatation périphérique.

- Sur le rein : elle a une action diurétique par un double mécanisme : augmentation du débit cardiaque; action sur le tubule rénal.
- Sur la sécrétion gastrique : elle peut être responsable d'ulcères peptiques expérimentaux.
- Sur le système nerveux central : elle a un effet excitant direct.
- Action sur la coagulation (SEEGERS, 1951 - 53) :

Elle entraînerait une augmentation du taux de la prothrombine, de la proaccélérine et du fibrinogène (ceci est maintenant discuté).

Enfin, comme on peut s'y attendre, elle augmente le métabolisme de base.

Mais la propriété qui paraît de loin la plus importante est son action sur la circulation cérébrale; plusieurs travaux importants sont consacrés à cette étude (WECHSLER - 62, MOYER - 40-41). La théophylline a une action directe sur la vascularisation cérébrale; cette action entraîne une diminution du flux sanguin cérébral qui peut atteindre dans certains cas expérimentaux 50 % de la normale.

Elle entraîne une baisse de la pression du liquide céphalo-rachidien, probablement par l'intermédiaire du mécanisme précédent. Elle augmente la consommation d'oxygène du tissu cérébral mais cette augmentation est insuffisante à contrebalancer la chute du débit sanguin et aboutit finalement à une hypoxie cérébrale. C'est cette action qui est sans doute responsable de la diminution des céphalées qu'on observe chez les hypertendus après administration de théophylline.

On pourrait peut-être, mais ce n'est là qu'une hypothèse, envisager l'oedème cérébral constaté au cours des intoxications comme la conséquence de cette action vaso-motrice. Dans un premier temps la réduction du volume cérébral par réduction massive du volume sanguin artériel à l'intérieur d'une boîte crânienne de volume constant entraînerait un oedème cellulaire (puisque l'on sait que le cerveau n'a pas d'espace interstitiel); dans un deuxième temps, lors de la phase de rétablissement du flux sanguin, apparaîtrait l'hypertension intra-cranienne. En faveur du premier mécanisme plaide la vasodilatation veineuse importante que l'on a observée au fond d'oeil de deux de nos malades. Cet oedème a été d'ailleurs constaté à la vérification d'un malade de VEUM (60).

BASES CELLULAIRES DE L'ACTION DE LA THEOPHYLLINE

Cette action cellulaire est malheureusement incomplètement élucidée. C'est pourtant sans doute le meilleur moyen d'approcher du traitement des intoxications.

La théophylline se comporte comme un inhibiteur de la phosphodiesterase.

On sait que le glycogène est scindé en glucose à partir de 2 enzymes dont un est la phosphorylase. Cette phosphorylase existe sous forme de deux préphosphorylases. Ces deux préphosphorylases ont besoin, pour être activées, d'être unies ensemble. Ce moyen d'union est la molécule d'A.M.P. cyclique; tant que l'A.M.P. cyclique maintient les deux molécules en contact, il y a libération de glucose à partir du glycogène; or cet A.M.P. cyclique est lui-même détruit par une phosphodiesterase. C'est cette phosphodiesterase qu'inhibe la théophylline.

C'est probablement une des causes de variation de la glycémie observée dans les intoxications. Cette action sur le glycogène est peut-être aussi responsable d'une augmentation importante de l'osmolarité intracellulaire, favorisant l'hyperhydratation cellulaire et la deshydratation extracellulaire. Cette hypothèse, si elle était confirmée, pourrait avoir une certaine répercussion sur la conduite thérapeutique.

C'est aussi probablement par l'intermédiaire de l'A.M.P. cyclique que la théophylline a une action sur le métabolisme du calcium. On a en effet constaté qu'elle inhibait l'action hypocalcémiante de la thyrocalcitonine et qu'elle avait une incidence sur les échanges de calcium à travers les membranes cellulaires.

Enfin on connaît le rôle de l'A.M.P. cyclique dans les actions hormonales. Il est considéré comme le facteur essentiel des effets cellulaires des hormones.

L'hormone agirait sur l'adényl cyclase cellulaire. Cet adényl cyclase fait fabriquer de l'A.M.P. cyclique, lequel agit à son tour et en fin de chaîne sur la cellule.

On conçoit donc la multiplicité des rôles que peut jouer la théophylline en inhibant la phosphodiesterase.

Il est intéressant aussi de noter que certains de ses effets cellulaires, en particulier l'effet contracturant sont bloqués par les anesthésiques locaux; malheureusement ces effets des anesthésiques locaux semblent préventifs et non curatifs.

Voici maintenant le résumé des 9 observations.

*
* * *

OBSERVATION N° 1

AM... Claude

Claude est une petite fille de deux ans.

Le 11.8.1966 à 9 heures elle absorbe, lors d'un moment d'inattention de ses parents, une vingtaine de comprimés de Dilatrane. Chaque comprimé contient :

100 mg de théophylline - éthylène - diamine

10 mg d'éphédrine

10 mg de phénobarbital.

Peu de temps après, sa grand-mère qui découvre l'accident, lui administre deux bols de lait qui seront vomis spontanément un peu plus tard.

A 10 heures, Claude arrive à l'hôpital le plus proche où on lui fait un lavage d'estomac qui ramène des comprimés.

En fin de matinée apparaît une érythrose faciale puis une agitation de plus en plus intense qui aboutit à 13 heures à un état de mal convulsif, accompagné de collapsus et de mydriase. Le choc est combattu par de l'aramine, les convulsions par du phénobarbital intramusculaire et de l'hémineurine intraveineux.

Le 11.8 à 17 heures, l'enfant arrive dans notre unité.

Elle est en coma profond avec abolition des réflexes, hypotonie, l'aspiration gastrique ramène du sang. Rapidement s'installe un état de choc, avec un pouls à 200, une tension imprenable. Des gasps apparaissent et l'on est obligé, après avoir intubé, de mettre l'enfant sous respirateur; on lui passe en même temps 250 ml de sang.

A 19 heures, l'état n'est guère amélioré et l'on passe 200 ml de plasma.

A 23 h 30 les convulsions réapparaissent.

A 23 h 45, alors que l'enfant était sous surveillance électrocardiographique permanente et que les complexes semblaient normaux, survient un arrêt cardiaque irrécupérable.

Entre le moment et l'intoxication et le décès, Claude n'a uriné que 70 ml sur lesquels on n'a malheureusement fait aucun examen.

La température s'est graduellement élevée de 38 à 39°; le pouls s'est accéléré de 140 à 230; la tension artérielle à 7 à l'arrivée, après une chute est remontée à 8,5.

L'ionogramme d'arrivée montrait un potassium à 2,6 mEq.

L'ASTRUP montrait une acidose métabolique très intense.

La vérification anatomique n'a malheureusement pas été faite.

Dans cette observation, la dose d'éphédrine de 200 mg a sans doute ajouté ses effets à ceux de la théophylline; elle a sans doute majoré la tachycardie, le choc et l'état de mal convulsif (rappelons que la dose thérapeutique recommandée est de trois milligrammes par kg de poids et par 24 heures).

*
* *

OBSERVATION N° 2

LE BO... Gilles

est âgé de 4 ans et pèse 16 kg.

Il entre dans le service le 22.1.1969 pour une intoxication par la théophylline. A la suite d'une erreur, l'enfant reçoit pour une dyspnée asthmatique 3 suppositoires en 21 heures de Méprophylline adulte accompagnés de friction avec de la succiphylline percutanée, ce qui fait pour les suppositoires une dose voisine de 1,80 g de théophylline.

Le 21.1.1969 à 11 heures, dès la mise en place du premier suppositoire, les signes respiratoires s'amendent de façon spectaculaire.

A 18 heures, on met en place le deuxième suppositoire.

Le 22 à 1 heure, apparaît une agitation croissante et surtout des vomissements teintés de sang.

A 7 heures, l'enfant est incapable de se tenir debout. Il a une logorrhée incessante, des mouvements de mâchonnement, des mouvements athétoides, un fébricule à 38, les vomissements sanglants continuent.

A 8 heures, la mère met en place le troisième suppositoire.

Dans la matinée, devant l'état inquiétant de l'enfant, le médecin l'adresse à la consultation de l'hôpital le plus proche : l'intoxication n'est

pas encore reconnue. A ce moment, outre les signes décrits ci-dessus, on observe une déshydratation avec yeux creux. Pas de signe méningé, pas de syndrome pyramidal.

A 11 heures survient la première crise convulsive. A cette heure, le premier bilan biologique met déjà en évidence dans le sang : une urée à 1,25 g, une calcémie à 78 mg, un potassium à 2,6 mEq. Il n'y a pas d'acidose, on ne sait rien sur la quantité d'urines émises jusque là.

A 13 heures, le fond d'oeil est normal.

L'électrocardiogramme montre une tachycardie à 170 avec un axe de QRS proche de AVR et des grandes ondes S en précordiales droites. Les convulsions persistent malgré les sédatifs. Il reçoit en effet entre 11 heures et 14 heures, 8 cg de Gardénal intramusculaire et 12 mg de Valium* intraveineux.

Malgré 150 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et 100 ml de Dextran, la tension artérielle est à 8,5. L'enfant est très encombré.

Le 22.1.69 à 14 h 30, l'enfant arrive dans notre service convoyé par les médecins du service du Professeur CARA.

Il est intubé et ventilé à la main.

A l'arrivée, l'enfant est comateux, sans convulsions apparentes, mais très agité, les réactions au pincement sont quasi-nulles, les réflexes sont très vifs, il existe un signe de Babinski bilatéral, un myosis serré, l'état cardio-vasculaire est mauvais. Le rythme cardiaque est à 190, la tension artérielle est à 4,5, il existe des taches cyaniques, le temps de recoloration est très long. Il existe une polynucléose à 20.000 ml, l'urée est à 1,24 g. Le fond d'oeil montre une énorme dilatation veineuse, les papilles sont nettes;

On traite le choc par 350 ml de sang passé en 3 h 30, ce qui a pour effet de ralentir le pouls à 170 et de faire remonter la tension artérielle à 8 mais les convulsions reprennent.

Devant cette intoxication grave, on met en route une dialyse péritonéale dans le but d'épurer le toxique. Les analyses ultérieures montreront d'ailleurs la présence de dérivés de la théophylline dans la totalité des échantillons de liquide de dialyse prélevés tout au long de l'épuration.

Malgré la dialyse associée aux sédatifs que l'on administre à fortes doses, l'enfant reste en état de mal convulsif, soit clinique, soit électrique.

A 20 heures, soit 5 h 30 après son admission et 4 heures après le début de la dialyse, l'urée sanguine est à 1,50 g, le potassium à 5,2 mg. Par la sonde vésicale à demeure, on a recueilli 50 ml d'urine contenant de l'albumine.

Les convulsions vont se prolonger cliniquement de façon certaine jusqu'au 26, malgré l'utilisation massive et régulière de Valium[®], barbituriques et chloral.

L'insuffisance rénale reste franche, obligeant à reprendre la dialyse le 25 car l'urée est à 2,50 g, le potassium à 8,2 mEq (mais il est noté que l'enfant a reçu de l'Uranphar contre l'oedème cérébral).

Les hémorragies digestives ont été très prolongées, se sont accompagnées d'hémorragies trachéales, bien que la crase sanguine ait été peu modifiée. Ces hémorragies ont obligé à transfuser plusieurs fois l'enfant; on a observé une atteinte hépatique probablement sévère qui s'est traduite par une élévation des transaminases à 1.160 U le 25 et qui était encore à 1.000 le 29.

Le 27, le fond d'oeil est nettement amélioré.

Enfin, le 31, l'enfant quitte notre service dans un état neurologique catastrophique : hypertonique, réagissant aux stimulations par des tremblements, des mouvements de mâchonnement.

L'électroencéphalogramme est un peu amélioré par rapport aux précédents, ne montrant pas d'anomalie comitiale mais sans rythme de base; l'activité de fond reste de l'ordre de 2 cycles par seconde.

L'urée sanguine est encore à 1,25 g.

Evolution biologique :

La calcémie dosée pour la première fois à H + 24 va osciller entre 70 et 90.

La glycémie va osciller entre 1,20 g et 2,50 g sous dialyse et sous perfusion de glucose, avec cependant une chute à 0,57 g au cours de la deuxième dialyse, mais au 5ème jour de l'intoxication, donc ces chiffres ne

sont pas comparables à l'observation du petit Stéphane C...

La polynucléose aux alentours de 20.000 a persisté jusqu'au 6ème jour, mais on n'a pas constaté d'hypoplaquettose, mise à part un chiffre à 190.000 au 6ème jour.

*
* *
*

OBSERVATION N° 3

CO... Philippe

est âgé de 5 ans 1/2 et pèse 15 kg.

Le 20.2.666 dans l'après-midi, à la suite d'une affection pulmonaire, il reçoit 100 mg de théophylline sous forme de sirop étaphylline (théophylline éthanoate de Piperazine).

Le 21 à 1 heure, on lui met en place, à la suite d'une erreur, un suppositoire adulte de Meprophylline, soit 597 mg de théophylline. Deux heures après la mise en place apparaissent des vomissements.

A 10 heures, l'intoxication n'est pas reconnue puisque le médecin prescrit à nouveau une prise de 500 mg sous forme de suppositoire et sirop.

Dans l'après-midi, Philippe a une hématomèse, devient moins conscient, s'agite.

Le soir, il reçoit 300 mg de théophylline suppositoire; il a donc reçu en 30 heures environ 1.500 mg de théophylline, soit 100 mg/kg.

Le 22 à 4 heures du matin, il entre à l'hôpital pour une déshydratation aiguë.

A son arrivée, on constate, outre la déshydratation très sévère, une tachycardie, une absence de signes méningés (la ponction lombaire est normale), une albuminurie.

Dans les heures suivantes, le tableau se complète : cliniquement apparaissent : une fièvre à 38°, un coma agité avec réflexes vifs, épisode d'opisthotonos, pas de syndrome d'atteinte pyramidale, mais un signe de Trouseau avec une calcémie à 112 mg.

La ponction lombaire montre une albuminorachie à 0,20 g avec 1 élément.

Le 22 au soir apparaît un véritable collapsus et des mouvements convulsifs, le tout associé à une inhalation de liquide gastrique, obligeant à mettre l'enfant sous R.P.R.

Les urines émises lors de l'hospitalisation contiennent 6 g/l d'albumine mais la diurèse va rapidement devenir nulle.

Les examens biologiques montrent :

- une hyperleucocytose à 26.000 avec un hémocrite à 51,
- une alcalose métabolique,
- une urée à 2 g.

Le 23, l'enfant reste agité et peu conscient avec un myosis serré; les hématuries se reproduisent, la tendance au collapsus persiste, l'enfant reste profondément déshydraté. Le fond d'oeil fait ce jour semble normal mais l'enfant n'est pas dilaté. Dans l'après-midi la diurèse se déclenche avec une concentration d'urée de 12 g/l et 1,50 d'albumine; une discrète albuminurie persistera jusqu'au 27.

L'urée sanguine, après être montée jusqu'à 2,5 g le 23, redescendra progressivement pour atteindre 0,35 g le 28.

L'électro-encéphalogramme est peu perturbé.

Le 26 persiste un myosis serré mais l'enfant est beaucoup plus conscient.

Le 28, il est guéri.

Le traitement a été le suivant : on a lutté contre :

- le collapsus par du sang, du plasma, de la cortisone, de l'aramine,
- la déshydratation par du sérum glucosé et des électrolytes,
- la détresse respiratoire et le syndrome de Mendelsohn par la respiration assistée, les lavages de trachée au sérum bicarbonaté isotonique,
- l'infection par les antibiotiques,
- les convulsions par de l'hémineurine,
- l'acidité gastrique par du phosphalugel,
- les pertes chlorées du liquide gastrique ont été compensées par du chlorure d'arginine administré en plus des électrolytes habituels.

Les recherches toxicologiques faites ultérieurement ont montré l'existence de théophylline dans le liquide gastrique du 23. Les 24 et 25, on a retrouvé de la théophylline dans le liquide gastrique et dans les urines.

*
* *

OBSERVATION N° 4

CL... Thierry

Cette observation n'est pas à proprement parler une intoxication.

Thierry est un enfant de 20 mois; il pèse 10,630 kg. Il est asthmatique.

A l'âge de 7 mois, il reçoit déjà sur prescription médicale 1 à 2 suppositoires de méprophylline, soit 600 à 1.200 mg de théophylline lorsqu'il est en crise; parfois la crise est rebelle et un 3ème suppositoire est administré le lendemain matin, mais l'enfant reste alors somnolent pendant 2 à 3 jours.

Les crises asthmatiformes se reproduisent environ toutes les 3 semaines pendant l'hiver. Elles sont toutes traitées de la même manière.

C'est à la suite d'une crise identique traitée sans succès par 1 suppositoire le matin et un autre le soir que l'enfant entre à l'hôpital le 30.9.66. C'est la persistance de la crise d'asthme qui est le motif de l'hospitalisation.

Devant cette dose massive, l'interne nous l'adresse et nous le faisons transférer par les ambulances du service du Professeur CARA afin de parer à tout incident.

Il est impossible de dire si cet enfant a des signes d'intoxication car il aurait eu un vomissement le matin et les deux seuls symptômes présents, à savoir une tachycardie à 160 et une polypnée peuvent très bien être mis sur le compte de la crise d'asthme qui persiste. Il est intéressant de noter que le rythme cardiaque ne semble pas avoir été influencé par l'injection intraveineuse d'un tiers d'ampoule de Cédilanide. La crise d'asthme ayant cédé aux corticofides, l'enfant quitte le service.

Cette observation est intéressante car la dose de théophylline atteint 100 mg/kg/24 h et il ne semble pas y avoir eu de signe certain d'intoxication; de plus, lors des crises antérieures, il aurait reçu jusqu'à 3 suppositoires alors qu'il ne pesait bien sûr pas 10 kg à cette époque.

A-t-on affaire à un syndrome d'hyposensibilité individuelle ou à un défaut d'absorption de la muqueuse rectale ?

*
* *

OBSERVATION N° 5

TR... Corine

est âgée de 4 ans et pèse 18 kg.

Le 29.1.65 vers 17 h 30, elle est suspecte d'avoir avalé 20 à 22 comprimés d'Inophylline sédative, soit :

1 g à 1,10 g de théophylline mono-éthanolamine,
20 à 22 cg de Gardénal.

Vers 19 h 30, on lui fait un lavage d'estomac dont l'efficacité est alors difficile à affirmer car il ne ramène pas de comprimés.

Elle arrive en réanimation vers 23 heures, bien consciente, le faciès vultueux, sans aucun autre trouble. L'évolution se fait sans problème, hormis une somnolence le lendemain. Le seul traitement est une perfusion simple, associée à de la Pénicilline.

Le pouls n'a jamais dépassé 80. La tension artérielle est restée stable, aux alentours de 10. La température n'a pas dépassé 37°4. Les épreuves hépatiques faites le lendemain ont montré un taux de transaminases, des tests de flocculation et un cholestérol normal.

Ici, on se demande si l'intoxication a bien eu lieu. L'enfant a-t-elle bien avalé les comprimés. Quel est le rôle du lavage d'estomac et la susceptibilité propre de l'enfant ?

Aucune recherche toxicologique n'a malheureusement été faite.

*
* *

OBSERVATION N° 6

GU... Evelyne

âgée de 1 an, est suspecte d'avoir absorbé le 28 août 1965, entre 15 h et 17 h, une quantité indéterminée, mais au maximum de 34 comprimés d'Ami-nophylline. L'attention de l'entourage est attirée par une agitation anormale. Sa grand-mère la fait immédiatement vomir. Les vomissements sont abondants, grisâtres mais sans débris de comprimés.

Elle arrive en réanimation à 20 h.

Elle est agitée, avec un faciès vultueux. Elle a des vomissements crayeux, verdâtres. Les réflexes sont vifs. On constate des photomoteurs présents mais une alternance de myosis et de mydriase. Le pouls est à 160, la tension artérielle à 9.

Un lavage d'estomac de 3 litres est immédiatement fait. L'enfant reste agitée mais ne convulse pas.

Elle sort guérie le 29.

Un complet hépatique fait à cette date est normal. Il n'y a pas de recherches toxicologiques de faites.

*
* * *

OBSERVATION N° 7

CA... Stéphane

Stéphane est âgé de 16 mois et pèse 10 kg 400.

Le 24 mars 1969 à 19 h 45, il absorbe 4 à 10 comprimés d'Asthma-sédine, ces comprimés contenant par unité :

Théophylline 25 mg

Caféine 25 mg

Gardénal 7,5 mg

Extrait de Belladone 7 mg

Extrait de Lobélie 5 mg

Chlorhydrate de Phényl Méthylamino Propanol 7,5 mg

Benzoate de soude 50 mg

ce qui représente 100 à 250 mg de théophylline pour 10 kg, dose relativement peu importante mais à laquelle il faut sans doute ajouter la caféine qui, bien que de toxicité moindre, a des effets très voisins.

A 20 h 15, l'enfant arrive à l'hôpital le plus proche et y attend 40 minutes avant d'être examiné. Pendant ce temps, les parents notent un faciès vultueux, une agitation importante avec tremblements, mouvements anormaux des membres, mouvements de torsion.

A 20 h 40, l'interne qui examine l'enfant note :

- une tachycardie à 200, une tension artérielle à 10/6, une température à 36°,
- une agitation importante,
- une respiration ample,
- des mouvements évoquant une main d'accoucheur.

A 21 h a lieu le premier vomissement.

On fait alors absorber à l'enfant dans un but d'évacuation 3/4 de litre d'eau mais les tentatives pour le faire vomir échouent.

Le 25 à 1 h 45, soit à H + 6, alors que jusque là l'enfant était agité mais sans plus, apparaissent :

- une hyperthermie à 40,
- une crise convulsive,
- une hématomatose.

La diurèse depuis la prise de médicament est nulle.

A 21 h, la température monte à 41 et 6/10.

Nouvelle hématomatose, nouvelle convulsion, mais la tension artérielle est toujours stable. Il apparaît une anisocorie. L'enfant reçoit alors 6 cg de Gardénal intraveineux (dont il gardera une escharre frontale), 5 mg de Largactyl et 10 mg de Valium intramusculaire; il est entouré de linges humides frais.

La tension artérielle reste stable, la température commence à baisser, le pouls est toujours aux alentours de 200.

Parmi les examens complémentaires faits à ce moment :

- l'ionogramme sanguin est normal, l'Astrup montre une alcalose gazeuse mais 3 choses sont importantes à noter :
 - . La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à 20.600 blancs, de grande valeur dans cette observation où l'enfant était censé ne pas être infecté avant l'intoxication;
 - . une hypercalcémie à 120 mg, fait que l'on a déjà observé chez le petit C... Philippe, associée comme chez lui à des phénomènes tétaniques;

. enfin, une hyperglycémie à 1 g 50 avec présence de corps cétoniques.

Le 25 à 4 heures, chute tensionnelle à 6 qui s'y maintiendra 5 à 6 heures malgré la thérapeutique; on met alors en place une perfusion de sang et on nous adresse l'enfant.

Il arrive dans notre service à 6 heures.

Il est alors conscient, mais en état de choc; sa tension artérielle est aux alentours de 5, son pouls à 170. Il a une hématomèse. Le collapsus est combattu par : 1/4 d'ampoule d'Aramine intramusculaire
200 ml de sang.

Le premier Astrup montre une acidose que l'on compense avec du bicarbonate semi-molaire.

A 8 heures, la tension artérielle est à 7; l'enfant n'a uriné que 25 ml depuis l'absorption du toxique. On décide de lui passer 150 ml de mannitol en 3/4 d'heure qui feront uriner encore 60 ml.

A 9 heures, l'enfant est conscient, n'a pas convulsé, n'est pas déshydraté. On décide alors de mettre en route une dialyse péritonéale pour tenter d'épurer plus vite le toxique.

A 10 h 30 apparaît un nouvel état de choc, obligeant à repasser du sang. Les convulsions réapparaissent et l'électro-encéphalogramme confirme l'état de mal.

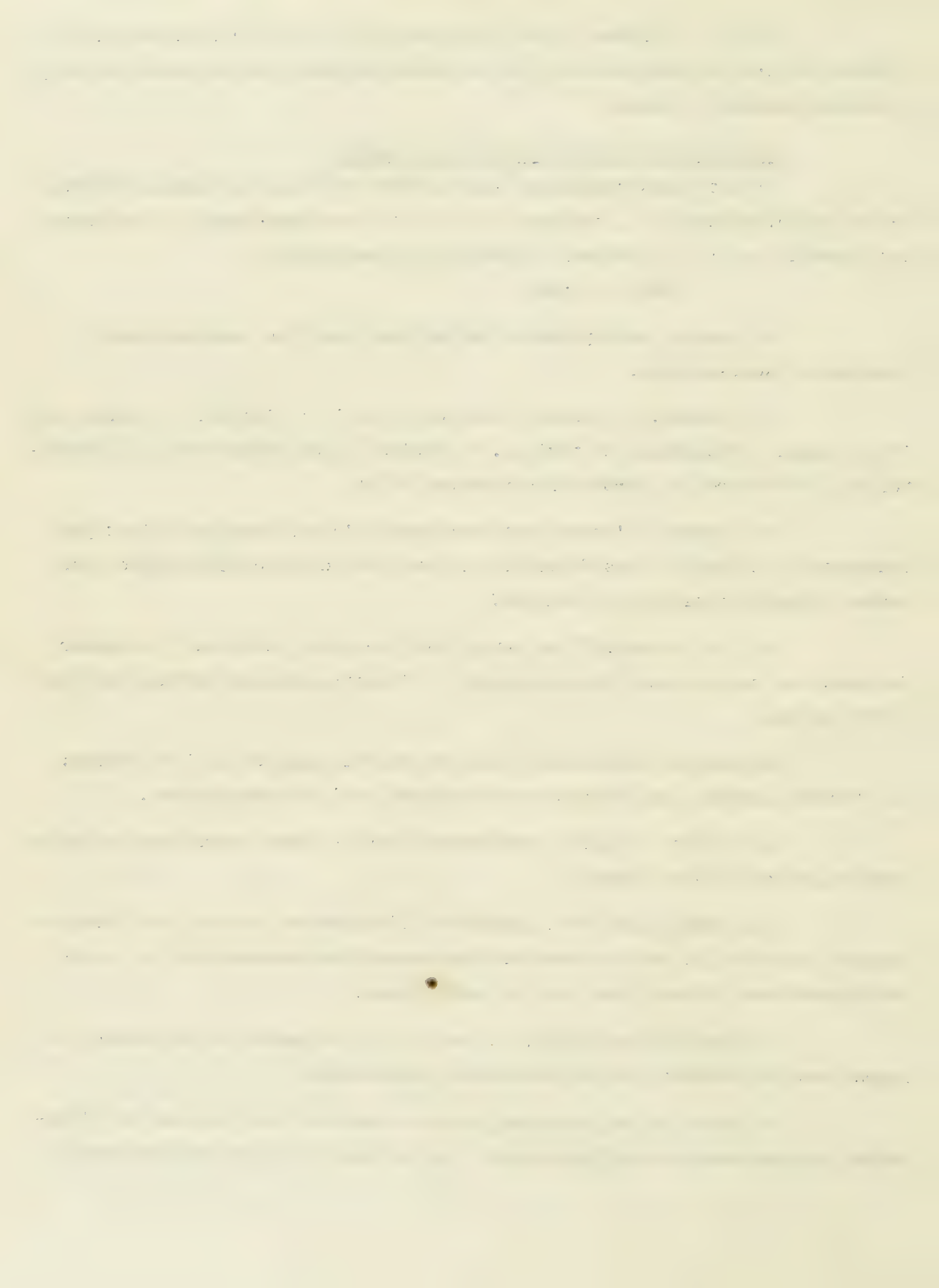
La dialyse péritonéale sera poursuivie jusqu'au 26 à 19 heures; on l'arrête lorsque les flacons ne contiennent plus de théophylline.

La diurèse a repris franchement vers la 26ème heure avec une albuminurie, mais un culot normal.

Les convulsions vont persister cliniquement jusqu'au 26; électriquement jusqu'au 29, mais le dernier électro-encéphalogramme fait le 2.4.69 est encore très altéré, très lent et asymétrique.

Le coma devient agité; le 1er et le 2 au moment de sa sortie, il répond aux excitations par des mouvements désordonnés.

Du point de vue neurologique on a constaté tout au long de l'évolution des mouvements de mâchonnement, des mouvements choréo-athétosiques et



des mouvements d'enroulement. Le fond d'oeil fait le 25.3 a montré un discret oedème papillaire mais surtout une dilatation veineuse.

L'évolution biologique a été la suivante :

- la calcémie : à 120 vers H + 3, est descendue à 88 à H + 10 pour remonter à 118 à H + 22 et enfin se maintenir aux alentours de 80 à partir de la 28ème heure;
- les plaquettes sont restées aux alentours de 25.000 du 25 au 28 inclus sans qu'on ait pu trouver d'explication. Elles sont remontées spontanément à un taux normal (s'agit-il d'un syndrome de consommation ?)
- une cétonémie importante a été observée à deux reprises quelques heures après l'intoxication alors que la glycémie était à 1,50 g et le 26 alors que la glycémie était à 2,48 g, mais avec des sauts à 0,50 g et 0,64 g dans la même journée.
- l'hyperleucocytose est passée de 28.000 le 25 à 16.500 le 26, 25.800 le 28 et 15.000 le 1er sans qu'il y ait semblé avoir d'infection puisque les prélèvements ont tous été négatifs.
- l'évolution de la glycémie est aussi intéressante. On note de grandes variations : l'hyperglycémie du début s'explique facilement par la perfusion de glucose mais on constate pendant les 24 premières heures de dialyse une tendance à l'hypoglycémie marquée puis les 4 glycémies faites à 6 heures d'intervalle sont à 0,34 - 0,65 - 0,50 - 0,64, malgré la dialyse et la perfusion de glucose à 5 %.

Enfin, si l'on compare les recherches de théophylline dans le liquide de dialyse et les courbes de pouls et de température, on constate que la théophylline a cessé d'être retrouvée dans les flacons à 14 heures, tandis que vers 20 heures on constatait une rapide décroissance de la tachycardie, passant de 180 où elle se maintenait depuis le début, à 120 très régulièrement en une dizaine d'heures puis aux alentours de 100, chiffre auquel elle s'est ensuite maintenue.

A 20 heures aussi la température tombait rapidement à 37°.

OBSERVATION N° 8

NE... C.

est âgée de 18 mois et pèse 11 kg 330.

Le 11.10.66 à 9 heures, elle absorbe 10 comprimés d'Inophylline sédative, ce qui représente 50 cg de théophylline et 10 cg de Gardénal.

Dans le 1/4 d'heure qui suit, la mère lui fait absorber du lait.

3/4 d'heure plus tard, elle arrive à l'hôpital, on lui fait un lavage d'estomac qui ne ramène rien de particulier.

L'enfant est agitée, avec peut-être quelques mouvements convulsifs.

A l'arrivée en réanimation, la température est à 38°. , le pouls à 150, la tension artérielle à 9,5. Tout rentre dans l'ordre en quelques heures.

L'enfant urine normalement, sans albuminurie. Les recherches toxicologiques ne permettent pas de retrouver de théophylline ni dans le sang ni dans les urines, mais l'existence de mouvements convulsifs, d'agitation et de tachycardie rendent quand même fort probable l'absorption de théophylline.

*
* *

OBSERVATION N° 9

BR... Emilie

est âgée de 1 mois et pèse 4.200 g.

Le 27.11.67, elle reçoit pour une broncho-alvéolite, un suppositoire de 75 mg de théophylline.

Le 28.22, la gêne respiratoire ne cède pas, des crises convulsives apparaissent.

Elle entre dans notre service le 29 à 1 h 30.

Il existe une détresse respiratoire modérée accompagnée de mouvements de mâchonnement, d'épisodes de révulsion oculaire et surtout d'hypertonie avec rejet de la tête en arrière et raidissement du tronc; au cours d'un de ces accès survient un arrêt respiratoire qui nous oblige à intuber l'enfant et à la ventiler.

- La ponction lombaire est normale
- l'hémogramme montre 3.500.000 hématies et 13.700 leucocytes avec 53 % de polynucléaires neutrophiles. Il n'y a pas d'acidose.
- la glycémie est à 0,60 g, la calcémie à 108 mg;
- il existe des traces de corps cétoniques dans le sang;
- il n'y a pas d'albuminurie;
- l'urée sanguine est normale ainsi que l'ionogramme sanguin.

On se contente de perfuser l'enfant avec du sérum glucosé et des électrolytes. Tout rentre dans l'ordre rapidement.

Le 30, l'enfant est débranchée du R.P.R. Les épisodes convulsifs ne se reproduisent pas.

Un électro-encéphalogramme fait le 4 décembre montre de nombreuses ondes lentes polymorphes de 1 à 3 cycles par seconde, peu amples et symétriques. On observe quelques courtes séquences d'activité plus rapide à 5 ou 6 cycles par seconde, très peu amples. A la stimulation, on observe un aplatissement relatif du tracé qui devient moins actif et notre électro-encéphalographe conclut : "tracé sub-normal un peu trop actif pour l'âge".

L'évolution de la courbe de pouls peut être intéressante: jusqu'à l'entrée avec une température normale on observait une tachycardie à 200. Ce chiffre s'est maintenu jusqu'au 29 à 6 h 30 pour se fixer ensuite aux alentours de 150. Cette diminution du rythme cardiaque se situe environ à la 48ème suivant l'intoxication, comme on l'a déjà observé dans d'autres intoxications.

Malheureusement les recherches toxicologiques n'ont pas été faites.

*
* *

CONCLUSIONS TIREES DE NOS OBSERVATIONS

LES DOSES TOXIQUES (tableau n° 1)

sont difficiles à préciser du fait que mis à part les erreurs thérapeutiques précises, on ne sait jamais très exactement la quantité ingérée par l'enfant : soit qu'on ne sache pas très exactement ce que contenait initialement le tube de comprimés, soit qu'il y ait des comprimés perdus. Enfin le poids de l'enfant n'est malheureusement pas toujours précisé. D'autre part, à l'époque de ces observations, nous ne pouvions pas encore obtenir le dosage de la théophylline dans le sang.

Nous allons donc tenter de cerner le problème à la lumière de ce que nous avons observé et d'après les cas de la littérature. Ceci n'a évidemment pas la rigueur d'une loi mathématique...

1°) Les cas graves

Dans la littérature on retrouve :

- un cas mortel pour une dose totale de 21 mg/kg
- un autre cas mortel pour une prise unique de 14 mg/kg.

Notre seule intoxication mortelle est survenue chez une fillette de 2 ans qui avait absorbé une dose totale d'environ 2 g. Etant donné le caractère dramatique du tableau, cette petite fille n'a malheureusement pu être pesée mais on peut l'estimer à 12 kg, ce qui fait une dose de 160 mg/kg dont il faut déduire la quantité vomie et éliminée par le lavage gastrique. On comprend que seul un taux sanguin de théophylline aurait eu une certaine valeur.

Les deux intoxications sévères ayant entraîné des séquelles neurologiques probablement définitives se sont produites l'une pour une dose totale de 112 mg/kg administrée en 21 heures (cas n° 2), l'autre pour une prise unique de 30 mg/kg (cas n° 7).

Le cas n° 2 mérite d'être analysé :

Les signes sont apparus 14 heures après la mise en place du premier suppositoire et 7 heures après la mise en place du second. Chaque suppositoire représente une dose de 37 mg/kg.

On peut donc considérer que la première dose de 37 mg/kg n'était pas toxique à elle seule et qu'il persistait 14 heures après la mise en place du premier suppositoire un taux sanguin (ou cellulaire) de théophylline assez important.

2°) Les intoxications n'ayant pas laissé de séquelles

Notre dose/kg la plus basse est de 17 mg/kg. Il existe des cas décrits dans la littérature pour des taux bien moindres.

En revanche (cas n° 4), un enfant de 20 mois a fort bien supporté une dose totale de l'ordre de 100 mg/kg en deux prises (les doses et le poids sont ici certains).

Que conclure de tout cela ?

- 1°) qu'il existe des susceptibilités individuelles à la théophylline; qu'il existe peut-être une mithridatisation (ceci a déjà été mentionné par d'autres auteurs)
- 2°) qu'il doit exister des différences d'absorption rectale liées à l'état de la muqueuse, à la vacuité de l'ampoule rectale et à d'autres facteurs. Ceci est à peu près sûr et résulte des dosages de théophylline effectués chez des volontaires après administration rectale.

En pratique, pour l'instant nous considérons qu'une prise unique de 20 mg/kg représente un danger possible.

En thérapeutique il semble prudent de ne pas dépasser 8 mg/kg/24 h chez l'enfant, du moins tant qu'on n'a pas testé sa sensibilité au produit. On peut ensuite pour certains auteurs donner par voie rectale jusqu'à 3 prises de 5 mg/kg/24 h, mais une telle thérapeutique nécessite une surveillance et l'arrêt dès les premiers signes d'intoxication.

Les délais d'apparition des symptômes :

En cas de prise buccale (cas 1 - 6 - 7 - 8), ils s'étagent entre 1 et 2 heures avec une marge d'erreur de la demi-heure.

En cas de prise rectale :

Dans le cas n° 2, les signes apparaissent 7 heures après la mise en place du 2ème suppositoire.

Dans le cas n° 3, la première prise est orale et représente 6,6 mg/kg, dose non toxique. Les signes de toxicité apparaissent deux heures après la mise en place du suppositoire représentant 40 mg/kg. Ce qui fait un délai de 2 à 7 heures. Enfait ces délais sont sans doute fonction de la quantité ingérée ou mise en place, mais ils sont quand même assez parallèles aux taux sanguins maximum expérimentaux : 1 heure en moyenne pour la voie buccale, 4 heures pour la voie rectale.

TABLEAU N° 1

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age	2 ans	4 a	5a4m	20m	4 a	12 m	16 m	18m	1 a
Poids (kg)		16	15	10,5	18		10,5	11	4,2
Produit	A	T	T	T	T	A	T/C	T	T
Mode d'administration	B	R	R/B	R	B	B	B	B	R
Erreur thérapeutique		+	+	+					+
Dose max. par prise	2000	597	597	597	1000		300	500	75
Dose/kg/prise		37	40	57	55		30	45	17
Intervalle entre les prises		7 h	9 h	12 h					
Durée de l'intoxication		21 h	30 h	12 h					
Dose totale/kg		112	100	100	55		30	45	17
Gestes d'évacuation	L				L	V/L		L	
Délai des gestes d'évacuation	1 h				2 h	2 h		45'	
Délai d'apparition du premier symptôme	2 h	14 h	12 h			2 h	1h15	1 h	
Guérison			+	+	+	+		+	+
Séquelles neurologiques		+					+		
Mort	+								

Le poids est exprimé en kg. La dose de produit en mg.

T = Théophylline

L = lavage d'estomac

C = Caféine

V = vomissements

A = Aminophylline

B = buccale

R = rectale

ANALYSE DES PRINCIPAUX SIGNES

LES SIGNES NEUROLOGIQUES (tableau n° 2)

sont retrouvés 7 fois sur 9 cas.

Les troubles psychiques - 6 cas sur 9 - Ils inaugurent volontiers le tableau - sont de type agitation, logorrhée, confusion, instabilité. Un de ces cas a été confondu avec un début d'encéphalite (cas n° 2).

Les convulsions. 6 cas sur 9. Ce sont d'abord de simples crises qui peuvent évoluer selon la gravité de l'affection vers un état de mal rebelle à la thérapeutique.

Les autres signes tels le coma, les troubles de réflexes, troubles du tonus, le signe de Babinski, sont trop liés à elles pour pouvoir être analysés.

L'hyperréflexivité semble exister en dehors des convulsions.

Les anomalies pupillaires :

- Myosis seul : 2 cas
- Mydriase seule : 1 cas
- Association : 2 cas.

Les altérations du fond d'oeil ont une grosse valeur. Le fond d'oeil a été étudié chez 3 patients : 2 fois il montre une importante dilatation veineuse correspondant à nos deux cas ayant eu des séquelles définitives. Dans le cas où il était normal, l'enfant a guéri sans séquelle. Nous n'avons pas eu le temps de le faire dans le cas mortel. Il semble donc qu'on puisse lui attribuer une valeur pronostique.

La ponction lombaire a été faite 2 fois et trouvée 2 fois normale.

Fait curieux, dans 2 cas, nous avons décrit des signes évidents de tétanie, 1 signe de Trousseau et 1 signe de la main d'accoucheur. Les dosages de la calcémie à ce moment ont montré respectivement 112 et 120 mg/l, ce qui paraît paradoxal.

TABLEAU N° 2

SIGNES NEUROLOGIQUES

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Troubles psychiques	+	+	+			+	+	+	
Coma	+	+	+						+
Convulsions	+	+	+				+	+	+
Hyper-réflexivité		+	+			+			
Mydriase	+					+	+		
Myosis	+	+	+			+	+		
Dilatation veineuse au FO		+	0				+		
EEG altéré		+	+				+		+
Evolution défavorable									

L'électro-encéphalogramme a été étudié dans 4 cas; il montre des signes d'épilepsie, des tracés peu actifs, des foyers d'ondes lentes à maximums frontaux.

Les signes digestifs ont été observés 7 fois sur 9. Ils se décomposent ainsi (tableau n° 3) :

- Vomissements : 5 fois sur 9; ils inaugurent volontiers la scène (4 fois sur 9)
- Hématémèse : 4 fois sur 9, cas 1, 2, 3 et 7. Elles semblent être le témoin d'une intoxication grave puisqu'elles s'observent chez notre malade décédé et chez les deux ayant eu des séquelles neurologiques. Le 4ème enfant a guéri mais a eu une albuminurie transitoire témoignant sans doute aussi de la sévérité de l'intoxication.

D'autres signes digestifs ont été notés :

météorisme abdominal 1 cas

diarrhée 1 fois.

LES SIGNES GENERAUX (tableau n° 4)

La tachycardie est quasiment constante 8 fois sur 9. Elle s'observe même en dehors de l'état de choc, son intensité semble être un assez fidèle reflet de la gravité de l'intoxication.

La fièvre : elle s'observe 4 fois sur 9 cas : 1, 2, 3 et 7. Elle semble être aussi un signe d'intoxication grave.

L'état de choc s'observe 4 fois sur 9 : cas 1, 2, 3 et 7. Il est indéniablement un signe de gravité.

La déshydratation s'observe 3 fois sur 9.

La cyanose 3 fois sur 9.

La pâleur 2 fois sur 9.

Du point de vue biologique on observe une polynucléose importante 4 fois sur 9. Un cas semble de grande valeur puisqu'elle s'observe en dehors de tout contexte infectieux (cas n° 7).

L'évolution des signes généraux semble avoir une certaine importance.

TABLEAU N° 3

SIGNES DIGESTIFS

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vomissements	+	+	+	+		+	+		
Hématémèses	+	+	+				+		
Anurie	+	+	+				+		
Transaminases ↗		+			0	0	0		
Evolution défavorable	////	////					////		

TABLEAU N° 4

SIGNES GENERAUX

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fièvre	+	+	+				+		
Choc - hypotension	+	+	+				+		
Pâleur		+							+
Tachycardie	+	+	+	+		+	+	+	+
Cyanose		+	+						+
Déshydratation		+	+						+
Polynucléose		+	+				+		+
Evolution défavorable	////	////					////		

L'évolution de la tachycardie et de la fièvre est intéressante à suivre dans 3 observations :

. L'observation n° 7 (C... Stéphane, tableau 5) est la plus intéressante car on dispose de deux points de repère précis : l'heure d'ingestion du toxique et la disparition de la théophylline des flacons de dialyse.

Si l'on observe les courbes comparées du pouls et de la température, on constate :

- pour le pouls : 1/2 heure après ingestion, une tachycardie à 200. Cette tachycardie va se maintenir entre 165 et 200 jusqu'à la 48ème heure, puis chuter en lysis de la 48ème heure à la 60ème heure jusqu'à 100 où elle se maintient ensuite.

- la température est à 40 6 heures après l'ingestion, elle se maintient aux alentours de 39 jusqu'à la 36ème heure; à la 48ème heure elle est à 37°5, à la 60ème heure elle est à 37° et s'y maintient. Les grandes oscillations correspondent à des manoeuvres et des drogues à visée hypothermisante. Or à la 48ème heure, la théophylline cesse d'être présente dans les flacons de dialyse.

Il semble donc dans ce cas que le chiffre du pouls et de la température aient été de bons témoins de la persistance d'un taux plasmatique important de théophylline.

. Dans les 3 autres observations :

n° 2, B... Gilles

n° 3, C... Philippe,

l'évolution est un peu similaire mais pour le cas n° 2, le "virage" se fait un peu plus tôt entre la 30ème et la 36ème heure.

Pour le cas n° 3, il se fait entre la 36ème et la 48ème heure pour la température et beaucoup plus lentement pour la tachycardie.

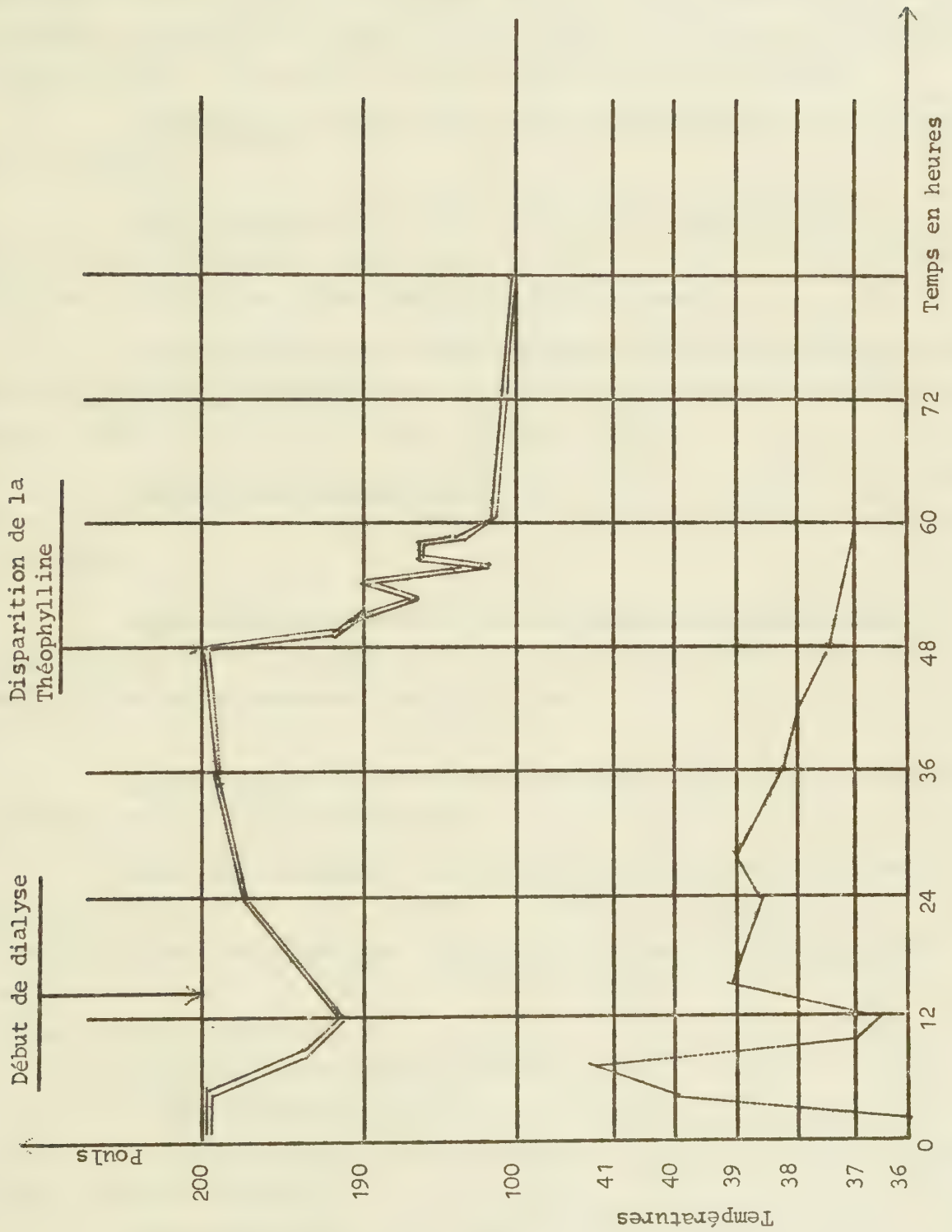
Cas n° 9, la tachycardie est passée de 200 à 150 à la 48ème heure. Il est intéressant de noter aussi le cas n° 4 (C... Thierry), que la tachycardie n'a pas été influencée par l'injection intraveineuse de 1/3 d'ampoule de cédilanide, soit 13 microgrammes par kg.

La fièvre a atteint 1 fois 41 et 6/10 (cas n° 7). Il s'agit donc d'une hyperthermie majeure, capable à elle seule de donner des séquelles neurologiques.

TABEAU 5

EVOLUTION DES SIGNES GENERAUX

C. STEPHANE



LES SIGNES RENAUX

sont observés dans les 4 cas sévères (1, 2, 3, 7). L'anurie ou l'oligurie sévère 4 fois sur 9. Elle est le témoin d'une forme grave. Elle ne semble pas uniquement liée au collapsus puisque dans les observations 1 et 7, l'oligurie fait partie des premiers signes. Dans l'observation 1, on a même l'impression que l'enfant n'a pas uriné depuis la prise du toxique.

L'albuminurie, cas 2, 3 et 7; dans l'observation 1, elle n'a pas été recherchée.

Leur évolution au long cours n'a pas été suivie. Le cas n° 2 a quitté le service avec une urée sanguine à 1,25 g. Le cas n° 3 a eu une petite albuminurie transitoire, l'urée était à 0,35 g à la sortie.

L'atteinte hépatique s'est manifestée par une augmentation importante du taux des transaminases dans le cas n° 2; elle semble de mauvais pronostic. Dans les cas 5, 6 et 7, leur taux était normal.

Les tests de flocculation ont été faits dans les cas 5 et 6 et ont été trouvés normaux. La crase sanguine a été faite (cas n° 2) et a été trouvée peu modifiée.

L'hypoplaquettose (obs. 7) est difficile à expliquer. S'agit-il d'une coagulopathie de consommation ? Les autres explorations de la crase sanguine n'ont malheureusement pas été faites.

La comparaison de nos observations avec celles de la littérature montre des faits à peu près analogues.

Nous avons analysé 36 cas publiés d'intoxication de l'enfant (tableau n° 6).

- Parmi les signes neurologiques : les convulsions sont retrouvées 12 fois sur 36.
- Parmi les signes généraux :
 - la fièvre est retrouvée 21 fois
 - la déshydratation 24 fois
 - la polynucléose 12 fois, mais elle n'a pas toujours été recherchée.
- Parmi les signes digestifs :
 - les vomissements ne font quasiment jamais défaut 34 fois
 - l'hématémèse n'est citée que 7 fois, en particulier dans 2 cas mortels.

TABLEAU N° 6

Nous donnons ici les principaux signes et l'évolution dans 36 cas que nous avons étudiés dans la littérature.

Ces cas sont ceux de FONTAN, G. SAINT-LAURENT, NADEAU, ELIACHAR, VEUM, LOWE et HAMZA (23 - 24 - 52 - 42 - 20 - 21 - 22 - 60 - 35 - 27).

Vomissements	34 sur 36
Déshydratation	26 sur 36
Troubles psychiques	22 sur 36
Fièvre	21 sur 36
Convulsions	12 sur 36
Polynucléose	12 sur 33
Coma	9 sur 36
Météorisme abdominal	9 sur 36
Cyanose	8 sur 36
Hématémèse	7 sur 36

La mort est survenue dans 5 cas.

Un enfant a gardé des séquelles neurologiques définitives.

*
* *

LES TRAITEMENTS QUE NOUS AVONS APPLIQUES

sont extrêmement décevants.

Dans la plupart des cas, nous nous sommes contentés d'un traitement symptomatique.

Nous avons lutté contre le collapsus par des perfusions de plasma, de sang et la réhydratation; une fois nous avons utilisé le métaraminol en injection intramusculaire avec succès pour sortir rapidement d'une situation dramatique, mais ceci n'est qu'une médication d'exception.

Contre les convulsions nous avons utilisé le gardénal, l'hémineurine, le valium avec des résultats très variables. Ces diverses drogues ont souvent été utilisées à des doses entraînant des dépressions respiratoires durables, ceci joint au coma nous a souvent obligés à ventiler nos malades.

Pour la réhydratation, nous avons utilisé le sérum glucosé à 10 % ou 5 % selon les besoins de la glycémie, additionné d'électrolytes dans la proportion de 3 g par litre pour le NaCl et 1,50 g pour le KCl, additionné aussi de gluconate de calcium en fonction de la calcémie.

La théophylline est très faiblement liée aux protéines, et de ce fait facilement dialysable; nous avons donc traité deux de nos cas sévères par dialyse péritonéale : la méthode d'épuration a été efficace puisque de fortes proportions de théophylline ont été retrouvées dans les flacons de dialyse. En revanche les résultats cliniques n'ont guère été encourageants. Dans un cas même, le premier remplissage de l'abdomen a coïncidé avec une nette aggravation de l'état clinique; ceci revu à la lumière des actions cellulaires de la théophylline nous paraît peut-être dû à une osmolarité inappropriée de nos solutions; il aurait peut-être fallu considérer ces cas comme des hyper-osmolarités intracellulaires...

Certains auteurs ont rapporté un succès obtenu par des perfusions contenant de la novocaïne; ceci est assez logique puisque les anesthésiques locaux s'opposent à certains effets de la drogue; nous n'en avons pas l'expérience.

De quelle manière envisagerions nous actuellement le traitement d'une intoxication grave par la théophylline ?

1°) Le collapsus

Nous l'avons sûrement mal étudié; il est indispensable de suivre la pression veineuse centrale à l'aide d'un cathéter monté dans le thorax. Ceci permet de déceler et de corriger des variations hémodynamiques que la simple prise de tension au brassard ignore; c'est le seul moyen de faire un remplissage vasculaire contrôlé.

2°) L'hyperthermie

doit être prévenue et traitée avant que la température ne dépasse 40°. Les drogues du type Largactyl-Dolosal peuvent être utilisées associées au refroidissement par des linges mouillés, sous couvert d'un enregistrement permanent des pressions artérielles et veineuses.

3°) L'épuration du toxique

La dialyse péritonéale est incontestablement efficace. Elle doit être mise en oeuvre d'urgence. Peut-être serait-il bon de raisonner comme pour une hyperhydratation cellulaire, c'est-à-dire en utilisant des solutions légèrement hypertoniques associées à un remplissage vasculaire par du plasma. L'enregistrement permanent de la pression veineuse centrale est ici indispensable et met à l'abri d'une spoliation hydrique.

4°) Le problème de la coagulopathie de consommation n'a pas été étudié dans nos observations, mais mériterait sûrement de l'être. L'hypoplaquettose et les saignements observés y font sérieusement penser.

5°) L'oedème cérébral

Sa thérapeutique reste malheureusement obscure; il semble s'agir de phénomènes intracellulaires difficilement contrôlables; la perfusion d'urée mannitol n'a pas donné de résultats spectaculaires. Peut-être la dialyse hypertoniques serait-elle à essayer ? Et puisqu'on reste dans le domaine des hypothèses, peut-être l'intervention neuro-chirurgicale décompressive serait-elle indiquée dans les cas désespérés...

6°) La perfusion intraveineuse de novocaïne

a été utilisée par d'autres auteurs; cette drogue inhibe expérimentalement certains effets cellulaires de la théophylline, elle mérite d'être essayée.

Il est fortement souhaitable que l'intoxication par la théophylline soit étudiée expérimentalement sur l'animal afin que nous soyons mieux éclairés sur la conduite thérapeutique de ce redoutable accident.

*
* *

C O N C L U S I O N S

On peut résumer ainsi les principaux caractères de cette intoxication :

- C'est une intoxication presque exclusivement de l'enfant, et il est bon de mettre en garde le praticien contre les erreurs de posologie :

Rappelons que la dose thérapeutique inoffensive est de huit milligrammes par kilo de poids et par 24 heures; que cette dose peut être augmentée jusqu'à trois fois cinq milligrammes par kilo et par 24 heures, sous forme de suppositoires, mais à la condition expresse de surveiller l'enfant et de diminuer ou d'arrêter la thérapeutique au moindre signe d'alerte.

Les doses toxiques sont difficiles à préciser du fait de susceptibilités individuelles, mais une dose de vingt milligrammes par kilo est susceptible de donner des accidents graves.

L'intoxication est souvent grave puisque nous avons eu un décès et deux fois des séquelles définitives pour 9 cas.

- Elle débute dans l'heure ou les deux heures qui suivent l'ingestion en cas de prise orale, un peu plus tardivement en cas d'administration rectale.

- Les signes d'alarme : doivent toujours attirer l'attention. Ce sont :

- des vomissements
- une hyperexcitabilité
- une tachycardie
- puis l'apparition de convulsions.

- Les signes de gravité nous ont paru être les suivants (tableau 6) :

- la fièvre élevée
- l'apparition d'un état de choc

- l'albuminurie et l'apparition d'une anurie
- les hématuries
- l'état de mal convulsif
- et surtout l'existence d'une dilatation veineuse au fond d'oeil :
ce signe n'a jamais été trouvé dans un cas d'évolution favorable.

Nous terminerons en énonçant une espèce d'évidence qui nous est apparue au cours de l'étude de nos et de ceux de la littérature :

TOUT ENFANT DONT L'HISTOIRE COMMENCE PAR UNE BRONCHO-PNEUMOPATHIE, SE CONTINUE PAR DES VOMISSEMENTS, DES CONVULSIONS OU UNE HEMATEMESE, EST JUSQU'A PREUVE DU CONTRAIRE VICTIME D'UNE INTOXICATION PAR LA THEOPHYLLINE.

*
* * *

TABEAU N° 6

ELEMENTS DE PRONOSTIC

N° des observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chiffre de la tachycardie	230	190		160	80	160	200	150	200
Etat de choc	+	+	+				+		
Fièvre	+	+	+				+		
Albuminurie	?	+	+				+		
Anurie	+	+	+				+		
Hématémèse	+	+	+				+		
Dil. veineuse au FO	?	+	0				+		
Evolution défavorable									

INTOXICATIONS MORTELLES

Les intoxications mortelles observées dans le service durant ces 5 années se répartissent comme suit :

- 3 AMANITES PHALLOÏDES
- 1 THEOPHYLLINE
- 1 SYSTRAL CAFEINE
- 1 TOFRANIL
- 1 NEO ANTERGAN
- 1 ESSENCE DE CHENOPODIUM
- 1 BORATE DE SOUDE
- 1 OXYDE DE CARBONE

Nous avons laissé de côté les intoxications par l'oxyde de carbone et les amanites phalloïdes, car ce sont des cas trop particuliers et trop connus par ailleurs pour faire partie de cette étude.

Nous allons donc étudier les 6 observations restantes : théophylline, systral caféiné, tofranil, néo antergan, essence de chenopodium et borate de soude, car elles sont instructives à de nombreux points de vue.

Voici leur résumé :

OBSERVATION N° 1 - Théophylline - Ephédrine

AM... Claude

Voir observation n° 1 - Théophylline.

*
* * *

OBSERVATION N° 2 - Systral caféiné

LE... Danielle

est âgée de un an et 9 mois.

Le 19.2.1966 à 18 h 30, elle absorbe une vingtaine de comprimés de Systral caféine. Chaque comprimé contient :

0,20 g de Chlorphenoxamine qui est un antihistaminique de la
famille des anti-parkinsoniens

0,05 g de Caféine,

ce qui fait en tout : 0,40 de Chlorphenoxamine et 1 gramme de caféine.

Presque aussitôt l'enfant vomit spontanément, devient pâle mais reste consciente.

A 18 h 45, les parents l'amènent chez leur médecin; ce dernier est absent : ils retournent chez eux avec Danielle.

Entre 18 h 45 et 19 h 30 apparaissent des convulsions; il amènent alors l'enfant à l'hôpital le plus proche. On y fait un lavage d'estomac dont ne sait ni l'heure ni les modalités; il n'aurait pas ramené de comprimés. Comme l'enfant se remet à convulser, le transfert en réanimation est décidé.

A 22 h 30, elle arrive en réanimation; elle est alors en arrêt respiratoire et circulatoire, survenu probablement 3 à 4 minutes avant l'arrivée et pour lequel l'infirmière anesthésiste qui l'accompagne a déjà entrepris le massage cardiaque externe et une ventilation assistée au masque.

L'hémodynamique ne se rétablit qu'après 20 minutes de MCE, ventilation en oxygène pur après intubation et injection de sérum bicarbonaté semi-molaire, Cl₂Ca et Isuprel.

Le 20.2.66, à 1 h 30, nouveau collapsus combattu avec succès. Ces épisodes se reproduiront 12 fois jusqu'au 22 à 0 h. Le pouls restera aux alentours de 200, oscillant entre 180 et 230 jusqu'au 23 à 0 h, sans rapport particulier avec les épisodes de collapsus, puis il se stabilisera aux alentours de 100, 120. Il n'y aura jamais d'hyperthermie, mais plutôt des épisodes d'hypothermie.

Au cours de l'évolution on observera : des hématuries, une hématurie, des convulsions.

Le 21 à 7 h 30, l'EEG est nul; on observe des phénomènes de décérébration.

Le 24 l'état est stationnaire, les tracés restent nuls.

Le 24 au matin survient le décès.

Les examens complémentaires ont montré :

- le 20 au matin : une hypokaliémie à 2,7 mEq, réparée le lendemain.

L'urée sanguine s'est rapidement élevée, passant de 0,75 g le 20 à 1,70 g le 22 et 1,40 le 23, tandis que la diurèse était conservée, avec élimination uréique urinaire de l'ordre de 10 g par litre.

Dans les urines on a constaté la présence d'albumine chaque jour à un taux de l'ordre de 2 g par litre.

La calcémie était le 21 à 104 mg par litre tandis que l'on observait un signe de Trousseau (caféine ?)

La ponction lombaire faite le 23 a montré :

- 11.100 hématies
- 130 éléments faits presque exclusivement de polynucléaires altérés sans germes à l'examen direct ni à la culture
- 7 g d'albumine
- 0,45 g de glucose
- 112 mEq de Cl
- 2,1 mEq de K

Le fond d'oeil fait le 23 a montré d'importantes hémorragies péri-papillaires. Les recherches de toxique ont montré par chromatographie la présence de Chlorphenoxamine dans les urines du 20 au 21, du 21 au 22 et du 23; par contre rien dans celles du 19 au 20. Fait étonnant, on n'a pas trouvé trace de caféine ni dans le sang, ni dans les urines.

Enfin la vérification anatomique a montré un important oedème cérébral.

*
* *

OBSERVATION N° 3 - Tofranil - Artane

LE... Christophe

est âgé de 2 ans 1/2.

Le 4.6.1967 à 10 h 30, il absorbe une quantité indéterminée de Tofranil, 25, et peut-être de l'Artane.

10 minutes après, il vomit spontanément.

A 11 h 30 il perd conscience.

A 11 h 50 il arrive à l'hôpital le plus proche. Après intubation il y subit un lavage d'estomac dont on ne connaît ni l'horaire ni les modalités; on observe alors des convulsions.

Vers 14 heures apparaissent des troubles de la fréquence cardiaque et un élargissement de QRS.

A 15 h 30 il arrive en réanimation, convoyé par une équipe spécialisée.

A l'arrivée :

- il est inconscient, présente des mouvements désordonnés des quatre membres et des accès d'hypertonie alternant avec des phases de torpeur et d'hypotonie;
- ses pupilles sont en mydriase, l'ECG est normal.

On met alors en route la ventilation artificielle.

Le 5 : l'état reste stationnaire.

Le 6 : à 1 h, l'état semble amélioré, l'enfant est remis en ventilation spontanée.

Le 7 : à 3 h : des accès de cyanose obligent à remettre l'enfant sous machine; dans la matinée il reste pâle, hypotonique, sans anomalie électrocardiographique autre qu'une tachycardie à 160; il n'a pas de désordres biologiques.

Dans les heures et les jours suivants, l'état s'aggrave :

- il apparaît des images de condensation parenchymateuse pulmonaire à la radio
- l'état de conscience est nul avec tendance à l'hyperthermie

- il existe un collapsus périphérique avec pâleur et cyanose tandis que la tension artérielle reste aux alentours de 12 de maximum.

Le 8 à 11 h 45, survient une bradycardie suivie rapidement d'un arrêt cardiaque irrécupérable.

A la vérification : le cerveau est congestif et oedématié; il existe un énorme engagement amygdalien et temporal; le bulbe est écrasé latéralement.

Du point de vue toxicologique : la recherche de Tofranil dans les urines du 5 au 6, du 6 au 7 et du 7 au 8 a été fortement positive; dans celles du 7 la chromatographie a mis en évidence de l'Artane.

*
* *

OBSERVATION N° 4 - Néo-Antergan

SM... Guy

est âgé de 3 ans 1/2.

Le 11.3.1966 à 9 h 30, Guy, profitant de l'absence de son père, s'empare à l'aide de deux escabeaux d'un tube de Néo-Antergan caché en haut d'une armoire et en absorbe 20 comprimés... chacun de ces comprimés contient 0,08 ou 0,04 g de mépyramine, anti-histaminique de synthèse.

A son retour, le père qui s'est absenté une heure, trouve son fils raide, les yeux révulsés, inondé de vomissements. Il tente alors vainement d'alerter deux médecins et ce n'est qu'à 11 heures, soit 1 h 30 après l'accident qu'il arrive à l'hôpital le plus proche.

A l'arrivée : l'enfant est dans un coma profond avec mydriase bilatérale et aréflexie cornéenne; on observe des convulsions sub-intrantes et une cyanose intense.

Malgré une trachéotomie d'urgence suivie du passage en réanimation, l'enfant meurt à 15 h dans un grand tableau de collapsus avec syndrome hémorragique diffus.

La vérification anatomique n'a pu être faite.

*
* *

OBSERVATION N° 5 - Essence de Chénopodium

PE... Hélène

est âgée de 18 mois.

Le 9.2.1966 à 11 heures, elle est surprise en train de jouer avec une boîte contenant des comprimés d'Essence de Chenopodium. La personne qui surveille l'enfant ne signale pas le fait.

A 12 h 30, les parents trouvent l'enfant dans le coma; elle se met à vomir spontanément un liquide jaune d'odeur forte; la personne qui surveillait l'enfant raconte alors l'épisode de la boîte de capsules. La reconstitution des faits montre que la quantité absorbée est peut-être de l'ordre de 1 gramme du produit.

A 14 heures, Hélène arrive à l'hôpital le plus proche; elle est inconsciente.

Vers 23 heures elle émerge de son coma, parle, demande à boire, puis apparaissent des convulsions.

Le 10 apparaissent des troubles respiratoires sous forme d'une arythmie et d'un hoquet, qui obligent à transférer l'enfant en réanimation. Elle y arrive à 13 heures. A son arrivée elle est dans un coma profond, avec par moments des mouvements désordonnés, mais il n'y a pas de collapsus. Les examens complémentaires ne montrent qu'une anomalie : une calcémie à 130 mg vérifiée à deux reprises.

A 17 heures surviennent des gasps et un arrêt respiratoire qui obligent à intuber et à ventiler tandis qu'on entreprend un massage cardiaque externe. Les tracés EEG enregistrés à ce moment sont déjà quasiment nuls : à partir de ce moment l'enfant est en coma dépassé.

Le 11 l'état est stationnaire; la calcémie est toujours à 130 mg tandis que sur l'ECG on observe un allongement de l'espace QT. L'EEG reste nul.

Le décès survient dans la nuit du 11 au 12.

La vérification anatomique montre :

- une grosse perforation anfractueuse de 10 cm sur 5, siégeant sur la grosse tubérosité gastrique et se propageant à la coupole diaphragmatique gauche;
- un foie de volume augmenté et de surface lisse;
- surtout un cerveau congestif avec un aspect "repassé" des circonvolutions; il pèse 1300 g au lieu de 1100. Après extraction, on constate qu'il existe un engagement des amygdales cérébelleuses.

OBSERVATION N° 6 - Borate de Soude

ZA... Gérard

est âgé de 9 mois.

Le 14.12.1966, il est atteint d'une rhino-pharyngite fébrile.

Le 20.12, le médecin prescrit entre autres choses : "sérum physiologique boraté à 1 %, 10 gouttes dans chaque narine 6 fois par jour, tête renversée en arrière".

Ce qui fait absorber à l'enfant 120 gouttes, soit 6 ml de la solution par jour, soit encore 0,60 g de Borate de soude pour les 10 jours.

Associée à d'autres médicaments et à 2 paracentèses, cette thérapeutique sera poursuivie jusqu'au 30.12.

L'évolution de cette "rhino-pharyngite" est intéressante à connaître : en effet, elle ne s'améliore guère.

Le 24.12 l'enfant est toujours fébrile; une nouvelle paracentèse est faite.

Le 29.12 on note une perte d'appétit, un écoulement nasal important.

Le 30.12 : devant l'absence d'amélioration, on trouve une angine...

Dans la soirée apparaissent une fièvre à 40°, une diarrhée abondante très liquide, très fréquente, une agitation forcénée qui durera toute la nuit, l'enfant se plaint d'une soif intense et boit beaucoup.

Le 30.12 à 6 heures, Gérard arrive à l'hôpital.

Lors du premier examen en salle, on constate :

- qu'il vient d'uriner
- que sa température est à 41° 4/10ème, contrastant avec des extrémités glacées, une cyanose et des marbrures témoignant d'un collapsus périphérique
- le pouls est petit, rapide
- le polypnée est à 100
- la déshydratation est cliniquement modérée, mais cet enfant qui pesait 7.200 g un mois auparavant, pèse maintenant 6.980 g.
- il existe des ecchymoses aux orteils
- rapidement s'installe un état comateux.

Un premier examen biologique montre un sodium à 143 mEq par litre, un potassium à 4,8; un chlore à 117; la glycémie est à 0,80 g/l; l'urée à 1,40 g; les protides à 81 g par litre; la réserve alcaline à 22 volumes.

A 8 heures apparaissent des signes d'oedème aigu pulmonaire. On met en place une perfusion standard comprenant du sérum glucosé isotonique avec des électrolytes et du calcium, à laquelle on ajoute des injections discontinues d'hydrocortisone et de sérum bicarbonaté à 42 pour mille.

A 11 h 30 :

- la fièvre élevée et le collapsus dominant le tableau.
- l'Astrup montre un pH à 7,18 et une PCO_2 à 10 mm de mercure, un BD supérieur à 22 mEq.

Le transfert en réanimation est décidé devant l'apparition d'une dyspnée de Cheynes-Stokes et de mouvements convulsifs. L'enfant est intubé et reçoit 100 mg d'hydrocortisone avant le transport, qui est effectué par une équipe spécialisée.

A 15 heures il arrive en réanimation. Outre les signes déjà observés :

- la température est à 39°9, aucun pouls périphérique n'est perçu
- il est en coma vigil.

On observe des mouvements difficiles à définir, il ne s'agit ni de mouvements cloniques, ni de mouvements choréiformes, ni de mouvements de décérébration. Les membres inférieurs sont souvent mais non toujours en extension.

- On constate sur la face inférieure du gros orteil et du talon droit, des plaques ecchymotiques, violacées, bien limitées, très arrondies, avec un aspect un peu en cocarde, le centre étant plus foncé que la périphérie; entre les deux existe une zone blanchâtre.

L'enfant est placé sous R.P.R.

On le refroidit, et on lui injecte dans le sinus longitudinal 40 ml de sérum bicarbonaté à 42 pour mille.

On fait alors un examen biologique qui montre :

- un pH à 7,11 avec une PCO_2 à 27, un BD à 20 mEq.
- le sodium est à 139 mEq par litre, le potassium à 5, le chlore à 105, les protides à 62 g par litre, l'hématocrite à 38 %, l'acide lactique à 3,95 mEq.

- la glycémie est à 1,85 g/l, l'azotémie à 2,10 g. On est frappé par un trou anionique de 17 mEq. Enfin la calcémie est à 69 mg.

L'apport massif de tampon bicarbonaté améliore franchement l'état de l'enfant; la tension est remontée à 8 de maxima. Pour réduire l'hyperventilation, on a recours à la curarisation sous ventilation assistée.

C'est à ce moment que l'on reprend l'enquête étiologique après avoir éliminé un certain nombre de diagnostics dont l'intoxication salicylée. L'examen des médicaments apportés par les parents fait envisager la possibilité d'une intoxication par le bore.

A 17 h 30 l'acidose commence à se réparer.

A 20 heures se déclenche une bonne diurèse.

Le 1.1.67 à 1 h et au cours de la nuit, l'aspect semble plus rassurant: il existe une diurèse abondante, la température est redevenue normale, le collapsus est jugulé.

A 6 heures, on assiste à une brutale aggravation marquée par l'apparition d'un nouveau collapsus, d'une tendance à l'acidose et cette fois de convulsions.

A 9 heures, les choses sont un peu améliorées grâce au bicarbonate, à l'hydrocortisone et aux anti-convulsivants.

Un nouvel examen biologique est fait :

- le pH est à 7,20, la PCO_2 à 29, la BD à 11; l'ionogramme, la glycémie, la calcémie sont normaux. La numération formule sanguine est normale.

Cette amélioration sera de courte durée. Dans la journée on assiste à des phases d'hyper et d'hypothermie.

Le 2.1 on apprend la présence de bore dans les urines.

A 10 heures survient un nouveau collapsus.

L'Astrup est normal, l'urée est à 1,05 g, le calcium est à 61 mg malgré l'apport de 180 mg de calcium métal dans les 24 heures précédentes. L'injection de 250 mg d'hydrocortisone améliore cependant la situation et entraîne la reprise d'une diurèse correcte tant en volume qu'en concentration, l'albuminurie est à 0,20 g. Les crises comitiales vont se reproduire, chaque fois sensibles au diazépam.

A 20 heures l'enfant est en coma dépassé.

Le décès a lieu le 3 au matin.

Il a été impossible d'éviter la mort, malgré un traitement symptomatologique constant et une correction immédiate des divers désordres au fur et à mesure de leur constitution.

La confirmation toxicologique est apportée :

- dans les urines émises au cours des 20 premières heures, on a trouvé 0,7 mg d'acide borique par litre, soit 0,28 mg pour ce délai;
- dans un échantillon de sang prélevé le 1.1, on a trouvé 0,5 mg d'acide borique par litre de sang total
- dans le cerveau on a trouvé 0,4 mg d'acide borique par 100 g de tissu frais
- dans le foie 0,3 mg
- dans le rein 0,5 mg,

alors que le sang du sujet normal ne contient pas de bore, et que ce dernier entre dans la constitution de la matière humaine à un taux de 1/100.000.000

La vérification anatomique a montré :

- Pour le système nerveux central
 - . un énorme oedème cérébral (1.100 g au lieu de 750 g)
 - . un engagement temporal et des amygdales cérébelleuses
 - . à la coupe, une congestion vasculaire modérée, diffuse.

L'examen microscopique a montré une spongieuse massive des fibres en U et des couches profondes du cortex. Par endroits, spongieuse laminaire au sein du cortex. Altérations neuronales diffuses dans le cortex, du cervelet, de la corne d'Ammon et à un moindre degré des noyaux gris centraux.

Les neurones sont rétractés, picnotiques, les noyaux sont sans structure et très basophiles, mais parfois aussi homogènes et éosinophiles, comparables à des inclusions.

- Les deux poumons

sont atteints d'alvéolite macrophagique et leucocytaire à foyers disséminés. Les bronches sont relativement peu altérées.

- Les reins

sont le siège d'une congestion vasculaire et glomérulaire. Le parenchyme est peu altéré.

- Le foie

est le siège de nombreux foyers de dégénérescence homogène, atrophique des hépatocytes, surtout dans les zones centro-lobulaires. Les espaces portes ne sont pas épaissis, il n'y a pas de sclérose.

- Les deux fragments de myocarde examinés sont de structure normale.

NOTES RELATIVES AUX INTOXICATIONS PAR L'ESSENCE DE CHENOPODIUM

Les intoxications par l'essence de chénopodium semble peu fréquentes. Ce produit est utilisé comme anti-helminthique. En fait, son efficacité est bien moins importante que sa toxicité... Son principe actif est l'ascari-dol dont la formule est la suivante :



C'est un toxique très dangereux; d'après DREISBACH, la dose toxique est pour un enfant de 20 à 40 mg par kg de poids. Le pronostic est toujours fatal.

Les signes d'intoxication sont les suivants : d'abord des troubles digestifs; irritation gastro-intestinale sévère avec vomissements et diarrhée; difficultés pour avaler. Un coma, des convulsions et un collapsus surviennent ensuite.

Le laboratoire peut mettre en évidence une hématurie et une protéinurie.

La vérification anatomique montre : des hémorragies pulmonaires focalisées; un oedème pulmonaire et une congestion bronchique. Une gastrite aiguë hémorragique et une entérite aiguë. Une infiltration diffuse du myocarde. Une infiltration diffuse et une dégénérescence graisseuse du foie et des reins. Enfin une hyperhémie du système nerveux central.

Aucun antidote n'est connu et le seul traitement, en dehors de l'évacuation gastrique, est symptomatique.

Nous avons groupé ces six observations, non pour les analyser séparément, mais pour tenter d'en tirer des conclusions générales.

Bien que ce nombre ne soit pas suffisant pour être significatif, il représente assez bien la physionomie des intoxications pour lesquelles nous redoutons le pire. En effet, sur les 6 cas observés :

- 3 sont des intoxications multiples : théophylline-éphédrine; chlorphénoxamine-caféine; imipramine-parasympaticolytique.
- 4 n'ont eu aucun geste d'évacuation.

A ce propos, deux faits sont intéressants à constater :

- 1°) Toutes nos intoxications mortelles ont eu des vomissements spontanés précoces; ces vomissements spontanés évacuent toujours insuffisamment le contenu gastrique et doivent donc toujours être complétés par des gestes d'évacuation efficaces.
- 2°) Les deux enfants qui ont eu un lavage gastrique l'ont eu après un délai d'une heure; on a ici la preuve que ce délai est encore trop long en matière d'intoxication grave, c'est redire l'importance de la rapidité d'action du médecin devant une intoxication
 - 6 ont eu coma avec convulsions
 - 5 ont eu un collapsus
 - 3 ont eu des hématoméses, un quatrième n'en a pas eu mais avait une perforation à la vérification anatomique
 - 1 cas était une erreur thérapeutique typique : médication administrée à dose trop importante, intoxication prolongée malgré l'apparition des signes, évolution mortelle.

- Enfin, dernier point intéressant, les 4 enfants vérifiés avaient un oedème cérébral important; dans le cas n° 1, la vérification n'a pas été faite, mais on sait par d'autres auteurs et par nos autres observations que les intoxications sévères par la théophylline ont un oedème cérébral important.

A partir de notre expérience, comment doit-on traiter une intoxication grave ?

Outre la mise en condition systématique exposée dans le chapitre suivant, le traitement reste sans doute aspécifique et symptomatique, car on a l'impression que tout se passe dans la cellule et qu'à partir d'un certain taux cellulaire de toxique, on ne peut plus être qu'attentif, à permettre à l'organisme de se débarrasser lui-même du toxique en le maintenant le plus près possible de ses conditions physiologiques.

On retrouve toujours à peu près les mêmes symptômes contre lesquels il faut lutter : le collapsus, la défaillance cardiaque, la faillite rénale, l'insuffisance respiratoire, les convulsions, l'oedème cérébral.

Le collapsus

Nous ne pouvons rien en dire de particulier car nous l'avons mal étudié. Il semble qu'il ne soit plus envisageable de traiter ces malades sans un enregistrement permanent de la pression veineuse intra-thoracique et de la pression artérielle par cathétérisme d'une veine et d'une artère périphérique. Ceci est en effet le seul moyen de traiter et surtout de prévenir le collapsus.

Quels autres moyens utiliser :

sans doute : du sang

du plasma

de la cortisone

de l'isuprel.

Ces moyens prennent une véritable signification si on les utilise sous contrôle de la pression veineuse.

Contre la défaillance cardiaque du type de celle qu'on peut observer au cours de l'intoxication sévère par les imipramines ou la digitaline, il semblerait que le meilleur moyen soit la montée intra-cavitaire d'une sonde de stimulation. Ceci est réalisable dans un service de réanimation spécialisé en cardiologie.

Contre la défaillance respiratoire : rien de nouveau autre que la respiration assistée après intubation qui reste irremplaçable.

Contre la défaillance des fonctions rénales

La dialyse péritonéale nous semble le moyen de choix. Elle a l'avantage d'épurer un grand nombre de toxiques. Elle permet de lutter contre l'oedème cérébral, mais il semble que le problème de l'osmolarité des solutions de départ ne soit pas encore bien défini pour toutes les intoxications. Nous l'avons utilisé avec succès dans une autre intoxication par le bore dont elle semble le traitement indiscutable.

Contre les convulsions

Le diazepam (VALIUM - Roche) en injection intraveineuse

Le phénobarbital en injection intramusculaire

L'hémineurine

restent les meilleures armes dont on dispose.

Le point majeur est pour nous l'oedème cérébral

Nous avons essayé les perfusions d'urée mannitol associées à la glycérine per os. Il semble que ceci ne soit pas efficace dans les intoxications graves. C'est pourquoi on se demande si devant ces situations menaçantes on n'est pas en droit de faire faire d'urgence une intervention neurochirurgicale de décompression. Nous pensons en particulier à l'essence de Chenopodium dont le pronostic semble toujours fatal. Cette intervention permettrait au moins d'éviter les phénomènes d'engagements constatés chez trois de nos malades (Chenopodium, Tofranyl, Bore).

Reste un dernier problème, celui des coagulopathies de consommation. Ce phénomène joue un rôle important dans tous les états de choc. Il pourrait peut-être expliquer les syndromes hémorragiques importants et les hypoplaquettoses observées dans un certain nombre d'intoxications graves où, malheureusement, la crase sanguine n'a pas été complètement explorée. Le traitement de cette coagulopathie, si elle existe, ne résoudrait sûrement pas tous les problèmes, mais ce serait une arme de plus contre ces accidents dramatiques.

CHAPITRE DEUX

I - PARTICULARITES DE L'INTOXICATION DE L'ENFANT

1°) Contrairement à l'intoxication de l'adulte, l'intoxication de l'enfant n'est presque jamais dans un but de suicide : il n'est que de comparer les statistiques de l'hôpital Fernand Vidal aux nôtres : aussi par exemple pour l'année 1967, le centre de toxicologie du Professeur GAULTIER a admis 789 intoxications; sur ce nombre, 766 étaient des intoxications volontaires, soit 97 %. Cette même année, nous en avons admis 70; 9 étaient volontaires, soit 7 %.

2°) L'enfant est en général surveillé ou du moins entouré.

Ces deux facteurs font que l'absorption de toxique est presque toujours découverte rapidement, parfois immédiatement, bien souvent en tout cas avant l'apparition du premier symptôme. Cette notion est fondamentale, il faut en tirer le maximum de profit; cette découverte précoce permet d'évacuer le toxique efficacement. Toute perte de temps est criminelle, c'est pour cela que nous développerons avec soin les méthodes d'évacuation du contenu gastrique. Aucun antidote, aucun traitement ne vaut une évacuation du toxique. Dans certains cas, nous pensons par exemple à la digitaline, c'est la seule chance de l'enfant.

Deux formes sont aussi particulières à l'enfant :

1°) L'erreur thérapeutique :

Elle peut venir de l'entourage ou du médecin. L'erreur la plus classique est l'administration d'une forme réservée à l'adulte. Elle est souvent grave car l'intoxication n'est pas toujours reconnue. Certains symptômes peuvent ressembler à une complication ou à une aggravation de l'affection initiale. Dans certaines de nos observations, l'apparition de ces symptômes anormaux a entraîné le renforcement de la prescription coupable.

2°) L'intoxication dite "de poubelle"

C'est la plus angoissante. Elle est souvent découverte par l'interrogatoire des compagnons de jeux devant l'apparition de signes alarmants. On sait que l'enfant a absorbé quelque chose mais quoi ? combien ? quand ?

Enfin dans un certain nombre de cas on ignore tout de l'intoxication. On se trouve devant un tableau clinique qu'il faut rattacher à une intoxication.

*

* *

II - L ' E P I D E M I O L O G I E

Na pas été complètement étudiée chez nos malades.

Le toxique :

D'après l'étude faite par Madame MARTIN sur les malades du service, seul le mode d'emballage compte indiscutablement. L'emballage individuel des comprimés sous papier d'argent semble réduire le nombre d'unités ingérées.

L'enfant et sa famille

- Il existe sûrement un profil psychologique de l'enfant et de sa famille; ceci a été étudié par R. SOBEL et coll. Pour ces auteurs :

- . L'intoxication ne semble pas la rencontre fortuite d'un enfant et d'un toxique. L'étude en particulier des récides montre qu'il s'agit d'enfants plutôt de sexe mâle, hyperactifs, opposants, qui ont des problèmes familiaux : mésentente conjugale des parents, atmosphère tendue et distante, manque de relations entre parents et enfants.
- . Il semble qu'il vaille mieux parler d'intoxication sans but de suicide que d'intoxications involontaires chez l'enfant; ceci correspond d'ailleurs à notre opinion.

*

* *

III - CONDUITE A ADOPTER

A - Lorsque le toxique et l'intoxication sont connues

B - Lorsque l'un ou l'autre sont ignorés.

A - LE TOXIQUE EST CONNU

L'histoire d'une intoxication débute pour nous par un appel téléphonique. C'est souvent de ce premier contact que va dépendre l'évolution ultérieure de l'accident, c'est pourquoi nous y attachons tant d'importance.

L'appel téléphonique

La plupart proviennent de médecins hospitaliers. Ceci est à la fois un avantage et un inconvénient :

- l'avantage est que nous pouvons avoir des renseignements médicaux précis, conseiller des thérapeutiques élaborées;
- l'inconvénient est que dans un certain nombre de cas, un certain temps a déjà été perdu.

L'appel téléphonique nous permet de nous faire une idée précise de la gravité de l'intoxication et de la conduite que nous allons adopter.

Pour ce faire, 6 paramètres précis sont indispensables :

- le toxique
- la dose absorbée
- l'horaire de l'intoxication
- le poids de l'enfant
- les gestes thérapeutiques déjà faits
- les signes cliniques présents.

Tout d'abord, un certain nombre de cas schématiques peuvent se présenter :

- 1°) Il s'agit d'un caustique (les plus redoutables sont les bases type soude caustique : débouche-évier, eau de Javel concentrée). Il faut conseiller l'hospitalisation d'urgence dans un centre O.R.L. spécialisé. L'évacuation du toxique est ici formellement contre-indiquée.

2°) Il s'agit d'une intoxication par l'oxyde de carbone, fréquente chez l'enfant. Elle nécessite la mise en caisson d'urgence pour administration d'oxygène hyperbare. Cette oxygénation hyperbare doit être la plus précoce possible; elle est formellement indiquée si l'intoxication date de moins de 6 heures; passé ce délai, on ne dispose plus guère que du traitement symptomatique.

Il existe 3 caissons actuellement à Paris : un à l'hôpital Claude-Bernard, Service du Professeur MOLLARET; un à l'hôpital Raymond-Poincaré à Garches, Service du Professeur GOULON; enfin le caisson des Pompiers qui a l'avantage d'être transportable et multiplace : pour l'obtenir il suffit de faire appel aux Pompiers de Paris dont le personnel compétent se charge de la manipulation.

3°) L'ingestion remonte à moins de 6 heures. L'enfant n'est pas dans le coma, ne convulse pas. Il faut conseiller une évacuation gastrique aussi rapide que possible. Apomorphine ou lavage gastrique, voire les deux s'il s'agit d'un toxique puissant. 6 heures après l'ingestion l'évacuation gastrique peut encore être efficace, surtout si l'intoxication s'est faite après un repas. En tous cas on n'a rien à perdre à la faire si aucun signe grave ne le contre-indique. Le transfert en réanimation peut être décidé une fois ces gestes faits, si on redoute une évolution grave.

4°) Dans tous les autres cas, c'est affaire de nuances.

- L'enfant peut-il rester où il est ?
- Doit-il être hospitalisé dans une salle proche de notre service ?
- Doit-il être transféré dans notre service et alors comment ?

Ce problème revient un peu à étudier le rapport entre la gravité de l'intoxication et les moyens dont dispose notre demandeur; ces moyens sont matériels, médicaux et infirmiers. On conçoit la difficulté du problème. Le moindre doute doit faire décider le transfert.

Comment se faire une opinion de la gravité d'une intoxication ?

Ceci demande parfois un certain temps; il ne faut pas hésiter à demander le n° de téléphone du correspondant et à le rappeler après avoir réuni dans le minimum de temps le maximum d'information. Afin de ne pas perdre

de temps pendant ce recueil d'informations, il faut, dans le doute et s'il n'y a pas de contre-indication, conseiller l'évacuation gastrique.

Quels sont nos moyens d'information ?

- Le Centre anti-poison de l'hôpital F. Widal (BOL. 63-29); ce Centre permet d'avoir rapidement la composition d'un très grand nombre de produits ainsi que leur toxicité. Il faut cependant savoir deux choses : les répondants ne sont pas toujours au courant des problèmes de l'enfant. Il faut savoir passer la barrière de l'externe de garde et demander l'assistant de garde lorsqu'on veut certains renseignements très précis. En cas de besoin, ce Centre se charge de se mettre en contact avec d'autres centres ou d'autres correspondants.

- Le supplément du Concours Médical (février 1968), Edit. du Concours Médical, 37, rue Bellefond, PARIS 9ème, consacré aux notions pratiques sur les intoxications par médicaments et par produits ménagers. Cet ouvrage remarquable indique pour de nombreux produits les principaux symptômes à redouter et leur traitement (1).

- Le Hand-Book of Poisoning de DREISBACH, aux Editions L.M.P., d'un maniement facile et rapide.

- Le livre de Goodman et Gilman : "The pharmacological Basis of Therapeutics", aux Editions Macmillan.

- Le livre de C.J. POLSON et R.N. TATTERSAL, aux Editions Pitman, Medical : "Clinical Toxicology"

- Enfin notre fichier personnel.

A partir de ces moyens, il faut chercher à classer le produit en cause :

(1).- L'équipe de F. WIDAL prépare actuellement un traité de toxicologie résumant leur savoir actuel et qui doit paraître à la fin de l'année 1970.

1°) Selon son appartenance chimique et pharmacologique. Nous n'insisterons pas sur ces points. Mais il faut éviter certains pièges, en particulier les noms chimiques compliqués ou les composés qu'il faut simplement rapporter aux... composants. Tout dérivé de la théophylline doit être considéré a priori comme de la théophylline (1).

2°) Selon les accidents qu'il provoque : à partir de ce moment il devient possible de prendre une décision :

- Certains malades peuvent être traités dans un service hospitalier normal.

C'est le cas de certains toxiques :

- méthémoglobinisants
- hypocalcémisants
- hypoglycémisants
- ou entraînant un coma peu profond.

Mais là encore, il n'y a rien de tranché et c'est affaire de cas particuliers. On ne peut prendre la décision de faire traiter sur place qu'après s'être assuré de façon précise des moyens dont dispose le correspondant et après avoir indiqué dans le détail les moyens de surveillance et de thérapeutique pour le cas particulier.

- D'autres malades sont justiciables d'un transfert en réanimation : les intoxiqués qui risquent :

- un collapsus
- un état de mal convulsif
- une dépression respiratoire
- des troubles du rythme cardiaque
- un coma avec troubles neuro-végétatifs
- une grande spoliation hydro-électrolytique
- une anurie.

(1) Il serait d'un très grand intérêt de connaître le délai d'apparition du taux sanguin maximum d'un produit selon le mode d'administration. Nous ne connaissons malheureusement pas d'ouvrage pratique qui l'indique.

- En cas de transfert, une mise en condition du malade s'impose.

S'il y a risque de vomissement, on conseille la mise en position de sécurité, l'inhalation d'un vomissement peut entraîner la mort alors que l'intoxication n'est pas particulièrement grave par elle-même.

Il faut s'assurer d'un bon abord veineux solidement fixé permettant un bon débit. Chez le grand enfant, on peut conseiller la mise en place d'un cathéter trans-cutané (veinocath - intra-cath), d'un trocard ou d'une aiguille solidement amarrée. Chez le petit enfant, une aiguille solidement fixée peut être suffisante, mais s'il existe un risque réel de collapsus, la dénudation de la veine saphène soit à la cheville, soit au pli de l'aîne, semble la technique la plus sûre, à condition d'être faite par des personnes habituées à ce genre de geste (il ne faut pas hésiter dans ces cas à faire appel au chirurgien) et à condition aussi que le cathéter soit solidement amarré à la peau et ne puisse pas s'échapper pendant le transfert.

Par cet abord veineux on peut perfuser une solution d'attente dont le type est le sérum glucosé à 5 %, contenant 2 g de NaCl et 1 g de KCl par litre. Le flacon installé ne doit jamais excéder 100 ml et être réglé à un faible débit pour éviter d'ajouter aux risques de l'intoxication les risques de voir passer chez un nourrisson, au cours du transport, 500 ml en moins d'une heure, comme nous l'avons déjà observé.

Ailleurs cette perfusion est déjà une thérapeutique qu'on conseille aussi précisément que possible :

- apport de glucose pour les hypoglycémiantes
- apport de calcium pour les hypocalcémiantes
- apport d'alcool pour l'éthylène glycol par exemple
- début de lutte contre le collapsus
- traitement d'un état de mal convulsif
- injection de drogues tels le bleu de méthylène dans les méthémoglobinémies ou de tampon dans les grandes acidoses. Si cela ne fait pas perdre de temps, on peut faire grouper le malade et prévoir du sang;
- l'intubation trachéale peut être conseillée, à condition d'avoir sous la main un anesthésiste habitué à l'enfant, un matériel non traumatisant et la possibilité de ventiler ensuite. Il est évident que dans les cas graves, c'est la solution de sécurité idéal mais c'est aussi une arme à double tranchant. Une intubation mal faite ou mal surveillée fait courir un risque mortel.

- Cette mise en condition envisagée, il faut prévoir un transfert par ambulance spécialisée dès qu'il existe un risque de défaillance d'une grande fonction vitale. C'est-à-dire, pour toute intoxication grave, mais là encore il faut savoir tenir compte de facteurs matériels, c'est affaire de bon sens. 10 minutes de transfert avec un médecin accompagnateur peuvent valoir mieux qu'une heure d'attente d'un équipage spécialisé.

Au total et schématiquement :

- le caustique : transfert en milieu spécialisé
- l'oxyde de carbone : le caisson
- l'intoxication récente : l'évacuation gastrique, l'antidote s'il existe, transfert ou non selon les risques possibles
- dans les autres cas :
 - . antidote d'emblée s'il existe
 - . mise en route d'un traitement symptomatique
 - . selon les moyens dont dispose le demandeur : surveillance sur place ou transfert.

Quelle que soit l'attitude, un impératif : gagner du temps à tout prix, c'est-à-dire être efficace dès le premier contact.

*

* *

METHODES D'EVACUATION DES TOXIQUES

Avant de développer les méthodes, nous citons brièvement trois observations. Celles-ci mettent bien en évidence le rôle de l'évacuation du toxique.

Ces trois enfants doivent la vie à une technique parfaite.

PI... Marc

est âgé de 2 ans 1/2.

Le 11.6.68 à 10 heures, il avale une vingtaine de granules de Colchicine dosés à un milligramme.

75 minutes après l'absorption, on lui fait un lavage gastrique énergique avec 6 litres d'un mélange 1/2 eau, 1/2 sérum physiologique, alors qu'il ne présente encore aucun signe clinique.

A 16 heures il est fatigué et émet une selle diarrhéique; parmi les examens complémentaires, la ponction sternale montre une moelle d'une grande pauvreté, mais ce sont les seuls signes observés.

Dans les urines du 12, l'analyse toxicologique met en évidence des dérivés de la Colchicine, authentifiant l'intoxication.

HOU... Christophe

est âgé de 2 ans 1/2 et pèse 14,600 kg.

Le 5.3.1970, à 11 heures, il absorbe

50 granules de Shophantus, dosés à 1 mg, soit 50 mg

20 comprimés d'Ephédrine dosés à 30 mg, soit 600 mg

10 comprimés de Lasilix.

A 11 h 30, il devient pâle, somnolent, est pris de tremblements. Sa maman lui donne un verre de lait et le conduit à l'hôpital le plus proche. Il y arrive à 11 h 45. Il y subit alors immédiatement un lavage gastrique avec 5 litres d'un mélange à parties égales d'eau et de sérum physiologique, suivi immédiatement d'une injection intramusculaire de 1 mg d'Apomorphine qui entraîne de nombreux vomissements.

Il est ensuite transféré en réanimation. A l'arrivée, il est agité, en mydriase, de plus on note sur l'électrocardiogramme une tachycardie à 150 avec quelques extra-systoles.

Tout en restera là et il sort le 6.3 guéri.

AUB... Marie-Eugénie

Marie-Eugénie est âgée de 2 ans 7 mois.

Le 26.12.69 à 10 heures elle vient de terminer son petit déjeuner lorsqu'on sonne à la porte. Comme sa maman se lève de table, elle ingurgite d'un trait un flacon de Cédilanide à peine entamé.

A 10 h 15 elle arrive à l'hôpital le plus proche, on lui fait successivement et sans perdre de temps un lavage gastrique avec 4 litres d'un mélange d'eau et de sérum physiologique, immédiatement suivi d'une injection intramusculaire de 1,2 mg d'Apomorphine qui entraîne des vomissements abondants.

Au décours de ces manoeuvres, l'enfant est adressé en réanimation. Elle y restera jusqu'au 17 au matin sans qu'aucun signe clinique ni électrique d'intoxication ne soit apparu.

*

* *

LES METHODES D'EVACUATION DES TOXIQUES

Elles doivent être envisagées selon le lieu où on se trouve et selon les personnes qui les pratiquent.

Il est bon de voir se dérouler la chronologie de l'intoxication pour les décrire.

Au domicile de l'enfant

Le premier moyen est le sirop d'Ipéca. Il est simple à employer, assez efficace, non inhibé par les drogues antivomitives et sans danger.

Il est immédiatement administrable par les parents avant l'apparition d'un coma, après un avis téléphonique demandé au médecin de famille ou au centre de toxicologie le plus proche. On conçoit que, même s'il demande un certain temps avant de faire effet, il permet là de gagner de précieuses minutes.

Il pourrait, tout comme l'aspirine, avoir sa place dans la pharmacie familiale, dûment étiqueté avec un mode d'emploi des doses par kg de poids. Le médecin de famille peut en conseiller l'achat à titre préventif. Il s'utilise chez l'enfant à la dose de 5 ml (une cuillère à café) par année d'âge, diluée dans environ 10 fois son volume d'eau, sans dépasser la dose de 1 cuillerée à soupe.

Son action apparaît 15 à 20 minutes après l'ingestion. En cas d'échec, la dose peut être répétée mais à notre avis, le temps perdu devient considérable.

Immédiatement après l'Ipéca, dans la chronologie de l'intoxication, se place l'Apomorphine. Elle est toujours utilisable au domicile du malade, mais cette fois par le médecin.

Pour la plupart des auteurs, c'est de très loin le meilleur moyen d'évacuation d'un toxique. D'après CORBY (69), elle permet l'évacuation de

74 % du produit ingéré contre 19 % avec l'Ipéca et 29 % avec le lavage gastrique. Elle est aussi conseillée par ALPERT (65-66), ABDALLAH (64) et bien d'autres auteurs. Son seul inconvénient est d'être inhibée par certaines drogues anti-vomitives du fait de l'origine centrale de son action.

Elle paraît inoffensive, même chez le petit enfant, à condition bien sûr de ne pas faire d'erreur de posologie et du fait que l'on dispose d'un antidote immédiat : la Nalorphine.

A notre avis, l'Apomorphine doit faire partie de la trousse d'urgence du médecin praticien; l'ampoule doit toujours être couplée (on peut utiliser du "scotch") avec une ampoule de Nalorphine.

Il existe deux dosages :

- l'un adulte : 1 ml = 10 mg et 1 ml = 5 mg (1)
- un pédiatrique : 1 ml = 1 mg (2).

La dose recommandée en intramusculaire est de 0,06 mg par kg de poids (69). En fait, il semble que cette dose soit un peu faible et nous utilisons volontiers 0,1 mg par kg. Les vomissements surviennent en moyenne 5 minutes après l'injection, ils sont souvent bilieux, témoignant de l'épuration non seulement de l'estomac, mais aussi du duodénum.

Mises à part un peu de pâleur et une somnolence, nous n'avons pas observé d'accident avec cette drogue. Si les vomissements sont trop intenses ou s'il survient une dépression respiratoire, on peut faire en intramusculaire 0,1 mg par kg de poids de Nalorphine. L'effet "antidote" est immédiat.

Dès l'arrivée en milieu hospitalier

Si aucun geste n'a été fait, un temps précieux est déjà perdu et il faut agir vite.

Le sirop d'Ipéca n'a plus d'indication, il met trop longtemps à agir, il évacue insuffisamment le contenu gastrique.

(1) Laboratoires MERAN

(2) Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris

A notre avis, la drogue majeure reste encore l'Apomorphine que l'on peut utiliser d'autant plus largement que l'on en surveille soi-même les effets. Elle ne contre-indique d'ailleurs nullement le lavage gastrique que l'on peut préparer pendant ce temps et faire ensuite en complément.

Le lavage gastrique

Il est indiqué d'emblée dans certains cas tels l'intoxication par les imipramines qui adhèrent fortement à la paroi gastrique. Ailleurs, il peut être un complément du vomitif.

Sa technique est simple :

Il est commode d'entourer l'enfant d'un drap contenant bien les membres; on le couche ensuite sur une table en décubitus ventral, tête placée sur le côté. On introduit par la bouche un tube de Faucher lubrifié (1). On en introduit une longueur à peu près égale à la distance bouche-ombilic. Après avoir vérifié la bonne place dans l'estomac par aspiration à l'aide d'une grosse seringue, on se sert soit du corps de la seringue comme entonnoir, soit d'un entonnoir ou d'une tulipe et on introduit dans l'estomac des quantités de liquide à peu près égales au volume d'un repas : c'est-à-dire par exemple, pour un enfant de 1 an, 200 ml; dès que l'entonnoir est presque vide, on le place rapidement ouverture en bas dans un récipient placé le plus bas possible par rapport au malade.

Le liquide à utiliser est un mélange à parties égales d'eau et de sérum physiologique, (si possible tiède; ou à défaut de l'eau salée à 3 g de NaCl par litre.

La quantité du lavage est variable. Théoriquement, le critère est l'obtention d'un liquide de lavage clair; en pratique, une dizaine de passages sont nécessaires, sauf pour les imipramines où des lavages de 5 à 6 litres ne sont pas exceptionnels. S'il existe pour le toxique un moyen d'identification rapide au lit du malade, on peut interrompre le lavage lorsque cette réaction

(1) Le calibre du tube de Faucher effraie bon nombre d'utilisateurs : il suffit de songer qu'il est bien inférieur à celui d'un oesophagescope... et d'autre part plus il est gros, moins il risque d'aller dans la trachée et plus il a de chances de ramener des débris de comprimés.

devient négative dans le liquide retiré.

Un point commun au lavage et autres méthodes d'évacuation de toxiques est le recueil très précis des liquides rejetés; il a deux buts :

- 1°) Faire un bilan de l'efficacité de la méthode et, pour le lavage, dépister une éventuelle rétention d'eau. L'efficacité peut se juger en faisant faire une recherche de toxique sur le premier et le dernier échantillon.
- 2°) Faire des recherches toxicologiques; il est bien évident que l'analyse de ce liquide peut avoir une valeur diagnostique : il affirme l'intoxication dans certains cas douteux. Il peut redresser certains diagnostics, l'enfant peut avoir pris tout autre chose que ce avec quoi on le trouve; il peut avoir une valeur pronostique selon la quantité de produit retirée.

Nous ne ferons que citer d'autres techniques d'évacuation du contenu gastrique :

La titillation de la gorge, le manche de cuiller bien appliqué sur la base de la langue : en fait, ils ne sont efficaces qu'entre des mains énergiques et malgré cela, nous avons tous observé de nombreux échecs. Ils peuvent cependant être utilement conseillés en cas d'appel téléphonique direct des parents.

La gastrostomie n'a plus guère qu'une indication : l'ingestion de comprimés de permanganate, voire d'un crayon de nitrate d'argent... (un de nos cas), bien repérables aux rayons X et dont la causticité est redoutable.

Les contre-indications de l'évacuation du contenu gastrique sont devenues maintenant bien classiques : certaines sont absolues.

L'ingestion de produits caustiques : ces produits sont surtout caustiques pour l'oesophage; il ne faut donc pas les y faire passer deux fois, et d'autre part, même après un seul passage, l'oesophage peut être dans un tel état que le vomissement ou la sonde de lavage passerait directement dans le médiastin.

Ces ingestions de caustiques relèvent de l'hospitalisation immédiate en milieu ORL spécialisé, où l'on se contente d'emblée de lutter contre le choc et les éventuels troubles respiratoires, d'alimenter par voie veineuse,

et de donner de fortes doses d'antibiotiques en attendant l'heure des vérifications radiologiques avec produit de contraste et des explorations endoscopiques. Dans la majorité des cas, les dégâts ne peuvent s'estimer qu'à la 3ème semaine. La corticothérapie est discutée.

L'état de mal convulsif rend la technique impossible et entraîne de trop grands risques de fausses routes. L'évacuation ne peut se faire qu'en milieu spécialisé, après avoir calmé l'état de mal et intubé l'enfant, de même l'intoxication par la strychnine ne peut être envisagée qu'en milieu très spécialisé du fait du risque de spasmes mortels.

D'autres contre-indications sont relatives : l'ingestion de corps volatils ou le coma n'en sont plus une à partir du moment où l'enfant est intubé. On peut alors très bien faire un lavage gastrique.

Combien de temps après l'absorption d'un toxique l'évacuation gastrique est-elle encore efficace ?

Il faut voir cela en fonction de la physiologie gastrique : d'après H.W. DAVENPORT, la rapidité d'évacuation physiologique de l'estomac est fonction de 4 facteurs : le volume du repas; sa pression osmotique; sa composition chimique; sa température : l'eau ne séjourne que quelques instants dans l'estomac (d'autant moins qu'elle est plus froide); la moitié d'un repas liquide est évacuée en 20 à 40 minutes; le reste en deux heures environ; un repas normal s'évacue en moyenne en 4 à 6 heures, tandis qu'un repas riche en graisses peut séjourner dans l'estomac jusqu'à 20 heures.

On conçoit donc qu'un toxique s'évacue d'autant plus lentement qu'il est pris avec un repas ou après un repas, et que l'on peut porter à 6 heures le délai d'efficacité des techniques d'évacuation. En tous cas, on n'a rien à perdre à les pratiquer.

Autre méthode d'évacuation complémentaire : la purgation, toujours contre-indiquée en cas d'ingestion de caustiques.

La purgation huileuse (huile de ricin) est toujours contre-indiquée. Dans bon nombre de cas, elle favorise en effet l'absorption de corps lipo-solubles tels par exemple parmi les toxiques les plus courants :

- le trichloréthylène
- les dérivés du pétrole
- l'essence de térébenthine.

Nous utilisons la purgation saline au moyen de sulfate de soude qui peut être administrée après l'évacuation gastrique à la dose de 2 g par année d'âge, dilué dans de l'eau.

Certains auteurs préconisent de l'administrer par la sonde de lavage gastrique dès celui-ci terminé.

On conçoit que cette purgation puisse entraîner des désordres hydro-électriques graves et nécessite toujours une surveillance ionique.

Que dire du classique verre de lait, du charbon actif, du tannin ou de l'antidote universel ? Le charbon agit comme absorbant, le lait fixe certains toxiques sur ses protéines, le tannin dénature les alcaloïdes et certains métaux en formant avec eux des sels insolubles; mais il ne peuvent être efficaces que dans la mesure où on les évacue immédiatement après leur absorption, sinon ils peuvent être non seulement inefficaces mais nocifs. Ainsi le lait par exemple favorise l'absorption des poisons solubles dans les graisses.

On peut bien sûr sans danger préconiser l'antidote universel dont voici la composition :

- charbon actif 2 parties
- tannin 1 partie
- magnésie calcinée 1 partie.

Il doit être administré en même temps que le premier passage d'un lavage gastrique ou dans les minutes qui précèdent l'injection d'Apomorphine, à la dose d'environ 15 grammes (5 à 6 CaC). Mais ceci à condition de l'avoir sous la main. Il ne faut pas perdre de temps à se le procurer, les minutes valent plus cher.

Plusieurs auteurs préconisent d'en remettre un peu en fin d'évacuation gastrique dans le but d'aller neutraliser le contenu intestinal (?).

L ' A N T I D O T E

Passé le cap de l'évacuation gastrique, reste le problème de l'antidote vrai. Peu réalisent le rêve de la "potion magique". Nous avons vu les antidotes dits universels et ce qu'il faut en penser.

Voici la liste, hélas très limitée, des antidotes vrais dont on dispose, avec leur posologie.

Arsenic. Sel d'or. Mercure antimoine : le B.A.L.

Il s'utilise à raison de 3 mg par kg de poids par injection. Ces injections se font en intramusculaire à raison d'une injection toutes les 4 heures pendant les 2 premiers jours. Toutes les 6 heures le 3ème jour, puis toutes les 12 heures les jours suivants.

Il est efficace mais il faut être sûr de l'intoxication car il est néphro-toxique.

Dicoumariniques

Injection intramusculaire : 50 mg de vitamine K1 à renouveler au besoin en sachant cependant que cette thérapeutique met plusieurs heures à agir et que si la situation est menaçante, il faut avoir recours à l'injection intraveineuse de P.P.S.B. (facteur de coagulation du Centre national de Transfusion sanguine).

Ethylène glycol (antigel de voiture).

Mise en place d'une perfusion intraveineuse de glucose à 10 % avec électrolytes, et injection initiale de 0,75 ml/kg d'alcool éthylique à 50 %. Suivie de 0,50 ml/kg toutes les 4 heures. Le critère d'efficacité étant la disparition de l'Oxalurie à l'examen du culot urinaire

Fer : sel de fer

Desferal : 1 g dilué dans 250 ml de glucose intraveineux, à répéter à la demande.

Hypocalcémiants : fluor, cadmium, rubigine (acide oxalique), éthylène glycol

En cas de manifestations d'hypocalcémie, injection intraveineuse directe à la seringue de 1/2 à 1 ampoule de gluconate de calcium, relayée par une perfusion contenant 3 à 6 grammes de gluconate de calcium pour 250 ml de glucose à 5 %, utilisée à la demande. L'injection intramusculaire de Parathormone (25 unités) est efficace et valable si l'on n'arrive pas à trouver une veine immédiatement.

Hypoglycémiants : alcool éthylique, méthylique, I.M.A.O., isoniazide, anti-diabétiques oraux (sulfamides, biguanides), insuline, antalvic.

Sérum glucosé à 10-15 ou 30 % en perfusion à la demande, en y ajoutant toujours des électrolytes à raison de 3 g de NaCl et 1,50 g de KCl par litre.

Injection intramusculaire de glucagon, 1 ampoule si la situation est menaçante et que l'on prévoit des difficultés pour trouver la veine. Mais ce n'est qu'un répit transitoire.

Isoniazide

Sérum glucosé - vitamine B6 (25 mg par kg) en intramusculaire ou intraveineuse, direct en une seule fois; peut être répétée dans les 24 heures.

Méthémoglobinémiants : dérivés de l'aniline

Bleu de méthylène en intraveineuse lente à la dose de 1 à 2 mg par kg par 24 heures. Il faut savoir que l'on ne doit l'injecter qu'après avoir affirmé le diagnostic et ne pas dépasser 3 mg par kg par 24 heures, le bleu de méthylène étant lui-même méthémoglobinémiant. Il se présente sous forme d'ampoules à 1 %. 1 ml = 10 mg.

Opiacés : morphine, apomorphine, codéine, palfium, péthidine (dolosal), etc.

Nalorphine intramusculaire à la dose de 0,1 (un dixième) de mg par kg de poids. Elle n'agit que contre la dépression respiratoire et les

vomissements, son action ne dépasse guère 1/2 heure à 1 heure et ne permet que de franchir le cap, d'effectuer un transport. C'est d'autre part un convulsivant dont les effets peuvent s'ajouter à ceux de la codéine chez l'enfant.

Organo-phosphorés et anti-cholinestérasiques

Contrathion : 250 mg dans 250 ml de sérum glucosé, à passer à la demande. Le test d'efficacité est la réapparition des cholinestérasas plasmatiques qui se décèle instantanément avec le papier réactif (1).

Troubles de la conduction intra-ventriculaires : digitaline, imipramine

Perfusion intraveineuse de lactate de soude molaire à la demande mais sous contrôle électro-cardiographique permanent.

Intoxication par les cyanures : noyaux de pêche, abricot, prunes

- khelocyanor
- nitrite de soude
- hyposulfite de soude
- glucose hypertonique.

Nous n'en avons pas l'expérience.

*
* *

(1) ACHOLEST - Laboratoires Delagrangé

L'ARRIVEE EN REANIMATION

A l'arrivée en réanimation, la façon dont sont traités nos malades est assez stéréotypée :

Si les manoeuvres d'évacuation gastrique n'ont pas été faites ou nous paraissent insuffisantes, nous les recommençons.

Quel que soit leur état, nous les plaçons sous surveillance électro-cardiographique permanente. Le matériel d'intubation ainsi que de ventilation assistée est en permanente au lit du malade; un abord veineux est toujours assuré, soit au moyen d'une aiguille bien amarrée, soit au moyen d'un cathéter si l'état est préoccupant.

Une série d'examens complémentaires est aussi faite systématiquement, quel que soit l'état du patient.

Une prise de sang va servir à faire

- un groupe
- un ionogramme comprenant : sodium - potassium - chlore - protides - corps cétoniques
- un hémocrite
- une calcémie
- une glycémie
- une identification ou un dosage de toxique (1)
- une étude de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang selon la méthode d'ASTRUP
- une numération formule sanguine avec plaquettes
- une radio du thorax
- le recueil permanent des urines est commencé; il permet de déterminer le volume, le pH, l'ionogramme, de rechercher les toxiques (2).

(1) 5 ml de sang recueillis sur un tube contenant de l'héparine sèche.

(2) Nos recherches et dosages de toxique sont effectués par le Laboratoire du Dr FABIANI - Hôtel-Dieu de Paris. Place du Parvis de Notre-Dame.

Nous insistons bien sur le fait que ces examens sont faits, quel que soit l'état du malade à l'arrivée. Nous pensons, grâce à cet éventail de recherches, dont nous avons les résultats en urgence quel que soit le jour et l'heure, dépister et corriger à temps la majorité des troubles métaboliques qui pourraient mettre la vie du malade en danger.

Le reste des recherches et du traitement est fonction de chaque cas, mais mises à part les rares fois où il existe un antidote efficace, nous nous contentons le plus souvent d'appliquer des traitements symptomatiques.

Nous insistons particulièrement sur le Nursing qui, là comme ailleurs, est fondamental.

*
* * *

B - L'INTOXICATION OU LE TOXIQUE SONT INCONNUS

Ce cas se présente plus rarement, mais il est beaucoup plus difficile à résoudre. Nous allons essayer de définir un mode de recherche à partir de moyens simples.

La situation est la suivante : on est devant un tableau grave dont on ignore la cause. Cette circonstance peut avoir plusieurs causes :

- L'enfant s'est intoxiqué seul avec un produit qui traînait
- Il s'agit d'une erreur thérapeutique ou d'une méconnaissance de la toxicité d'un produit employé. L'enfant est souvent adressé dans ce cas pour une aggravation de l'affection initiale, une complication, ou une symptomatologie inexpliquée. Nous pensons ici à la théophylline, aux salicylés et antipyrétiques non salicylés, aux sirops opiacés que les parents prennent et administrent volontiers à leurs enfants.
- Enfin, dernier cas, il peut s'agir d'une intoxication criminelle, rarement dans le but de tuer mais plutôt de calmer à tout prix un enfant turbulent ou "braillard"; nous en avons quelques rares cas.

Devant ce tableau clinique grave et inopiné, il faut savoir penser à une intoxication de la même manière qu'à tout autre "accident". Nous ne saurions mieux comparer cette situation au problème du traumatisme crânien : c'est un enfant qui a une symptomatologie anormale, de survenue en apparence brutale, sans cause évidente; il se portait bien quelques heures avant, n'avait pas de fièvre, pas de troubles digestifs; le tableau est souvent dramatique, disproportionné avec ce bon état antérieur; coma, convulsions, parfois collapsus font redouter le pire, l'urgence est ici au traitement symptomatique. Il est souvent trop tard pour faire une évacuation valable : la symptomatologie est une preuve de l'absorption digestive du produit, bien que ce point mérite d'être discuté; de la même manière qu'on pense à un traumatisme crânien, à un coma métabolique, à une manifestation aiguë de maladie infectieuse, il faut penser à une intoxication.

Devant un tel tableau, les étapes du diagnostic sont cliniques et paracliniques.

L'argument de fréquence a comme partout une grande valeur. Nous indiquons dans le tableau 1 les intoxications les plus fréquemment rencontrées sur les 343 cas.

Au cours de l'examen minutieux, certains signes sont bien singuliers : nous donnons un tableau de 21 intoxications que nous avons rencontrées assez fréquemment, et chez qui certains signes évocateurs peuvent aider au diagnostic. Ce tableau (tableau 2) n'a bien sûr qu'une valeur d'orientation. Nous n'avons pas noté tous les signes propres à l'intoxication, mais justement les signes qui peuvent attirer l'attention dès le premier examen ou paraître aberrants. C'est ainsi que bon nombre de ces signes figuraient sur le mot d'entrée de l'interne. C'est le cas par exemple :

- d'une ataxie
- d'une rigidité extra-pyramidale
- d'une bouffissure du visage
- d'une hyperventilation fantastique
- d'un myosis sévère ou au contraire d'une mydriase importante
- de la constatation chez un grand enfant d'une amaurose brutale
- d'une cyanose qui ne disparaît pas sous oxygène
- d'une hématomatose.

Ces signes doivent faire jaillir la petite étincelle, sans faire oublier bien sûr qu'il existe des tétanos et des traumatismes crâniens...

Ailleurs, c'est un signe biologique qui attire l'attention : au premier plan l'hypoglycémie, ou l'hypocalcémie qui sont des recherches de routine devant toute situation inexpiquée.

Dépassées ces premières investigations :

Un certain nombre de moyens simples permettent soit d'affirmer le diagnostic de certaines intoxications, ou du moins de s'orienter. En voici la liste :

Intoxication salicylée

Papier phénistix trempé dans l'urine, le liquide d'évacuation gastrique ou dans le plasma du malade, vire au rose ou violet : la réaction dans le plasma a beaucoup de valeur. Elle peut être négative dans l'urine tant que l'alcalinisation n'est pas suffisante pour que le toxique soit éliminé par le rein.

Toxique entraînant une hypoglycémie

- Rimifon
- Sulfamides hypoglycémiants
- Alcool éthylique et méthylique.

Papier destrostix : 1 goutte de sang prélevée au bout du doigt indique en une minute une valeur suffisante de la glycémie.

Anti-vitamine K (mort-aux-rats, médicaments anti-coagulants)

Temps de coagulation en tube.

Poisons méthémoglobinisants

- dérivés de l'aniline
- bleu de méthylène
- nitrites.

Faire barboter à l'aide d'un petit cathéter de l'oxygène dans le tube de prélèvement contenant un peu de sang héparine ou citraté, celui-ci reste noir (les cuves de tonométrie de l'Astrup sont idéales pour cela).

Ethylène glycol

Recherche dans le culot urinaire de cristaux d'oxalate de calcium (très abondants).

Identifications qui peuvent se faire au lit du malade si on dispose du réactif

Imipramines - Réactif suivant :

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| - Bichromate de potassium à 2 % | } à parties égales |
| - Acide sulfurique à 30 % | |
| - Acide nitrique à 50 % | |
| - Acide perchlorique à 20 % | |

Les recherches peuvent se faire sur le liquide d'évacuation gastrique, le plasma et l'urine. Mélangé à parties égales avec le réactif, il apparaît une coloration verte.

Phénothiazines - Réactif suivant :

- Perchlorure de fer à 5 % - 2 parties
- Acide sulfurique à 30 % - 98 parties.

Mélangé à parties égales avec l'urine, il donne une coloration allant du rose au violet.

TABLEAU N° 1

Nous montrons ici la fréquence et la nature des intoxications que nous avons observées dans notre service au cours des cinq dernières années. L'étude porte sur 343 cas. Nous n'avons tenu compte que du toxique dominant et nous ne citons que les plus fréquents :

Barbituriques	38 cas
Phénothiazines	27
Opiacés et Codéine	18
Salicylés	17
Digitaliques	14
Antipyrétiques non salicylés	14
Imipramines	11
Trichloréthylène	10
Métaldéhyde	10
Amanite phalloïde	9
Théophylline	9

Cette liste est intéressante pour le diagnostic rétrospectif d'intoxication; elle montre que pour 343 intoxications :

11 % sont dues aux barbituriques

7,8 % sont dues aux phénothiazines

et que ces 11 intoxications les plus fréquentes couvrent 51,6 % du total des intoxications observées.

*
* *

[illegible]

C O N C L U S I O N S

Depuis son ouverture en 1964, le Centre de réanimation de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul a accueilli plus de 3.000 enfants. Pour 350 d'entre eux, le motif du transfert était une intoxication aiguë accidentelle, médicamenteuse ou non, parfois supposée, souvent bénigne, dans quelques cas très grave et 10 fois mortelle.

Nous n'avons pas repris l'analyse de ces 350 dossiers; la plupart d'entre eux sont en effet sans intérêt pour le réanimateur, et souvent inexploitable pour l'épidémiologiste, tant les faits qu'ils rapportent sont disparates, dissociés et souvent douteux.

En étudiant plus particulièrement 150 observations d'enfants intoxiqués, nous avons tenté, à partir de l'expérience acquise, des succès et des échecs, de décrire le climat dans lequel se présentent ces malades, l'attitude en face des problèmes posés, la démarche du raisonnement et la tactique du traitement.

L'étude de quelques intoxications peu fréquentes en pathologie d'adulte apporte des précisions sémiologiques et pronostiques, et met l'accent sur les caractères généraux des intoxications graves; seules celles-ci nous parviennent actuellement : les conseils téléphoniques sur le traitement d'urgence des malades et le dépistage des intoxications réellement dangereuses permet en effet très souvent de diminuer considérablement la gravité de l'évolution.

LE CHAPITRE PREMIER DE NOTRE THESE EST CONSACRE A L'ETUDE DE QUELQUES INTOXICATIONS PARTICULIERES.

Nous avons analysé :

1°) 13 cas d'intoxication par les antipyrétiques non salicylés.

Il s'agit d'une intoxication fréquente car les parents prennent

et administrent volontiers ces produits à leurs enfants.

Ces drogues sont rapidement absorbées par la muqueuse digestive, et leur taux sanguin maximum se situe entre la première et la deuxième heure. Les signes apparaissent ainsi rapidement après l'ingestion : ce sont essentiellement des troubles digestifs et neurologiques; les dérivés de l'aniline entraînent parfois une méthémoglobinémie.

Tous nos cas ont évolué favorablement, mais ce n'est pas une raison pour affirmer la bénignité de cette intoxication.

Le traitement est purement symptomatique, l'évacuation gastrique pour être efficace doit être puissante et surtout précoce; c'est ici l'indication typique de l'apomorphine.

La méthémoglobinémie qu'entraînent les dérivés de l'aniline cède parfaitement à l'injection intraveineuse de bleu de méthylène.

2°) 10 cas d'intoxication par le métaldéhyde ;

Intoxication fréquente si l'on en juge par le nombre d'appels téléphoniques que nous recevons.

Ce produit insoluble séjourne longtemps dans l'estomac, il faut donc toujours faire une évacuation gastrique, même si l'enfant n'est amené que plusieurs heures après l'ingestion; cette évacuation, même tardive, est sans doute responsable de l'évolution favorable de nos cas.

Les symptômes semblent apparaître en deux temps : les signes digestifs sont les plus précoces, les signes neurologiques peuvent apparaître très tardivement, à la 16ème heure dans un de nos cas.

Le signe le plus évocateur est l'ataxie, mais nous avons une fois observé des convulsions à la 12ème heure.

Tous nos enfants ont guéri sans séquelles.

3°) 9 cas d'intoxication par la théophylline.

L'intoxication par la théophylline est tout à fait propre à l'enfant; sa gravité est indiscutable puisque nous avons eu un cas mortel et que deux enfants ont gardé des séquelles neurologiques définitives.

Une erreur de conditionnement, de posologie ou d'administration est souvent en cause; la voie rectale, mode d'administration fréquent, rend impossible l'évacuation du toxique.

Les taux maxima plasmatiques de cette drogue s'observent vers la première après administration orale, entre la troisième et la sixième heure après administration rectale.

Les doses toxiques sont difficiles à préciser, mais nous pensons qu'une prise unique de 20 milligrammes par kilo de poids fait courir un risque grave.

En cas de surdosage, les premiers signes d'intolérance sont les vomissements, puis les convulsions; ils précèdent l'intoxication véritable. Leur constatation doit permettre d'éviter l'administration d'une nouvelle dose de médicament et ainsi l'intoxication grave.

La pathogénie de cette intoxication ne fait l'objet que d'hypothèses.

Son traitement reste purement symptomatique, mais d'autres techniques que celles que nous avons utilisées jusqu'à présent sont sans doute souhaitables. C'est pourquoi nous insistons sur les règles de prescription de ce médicament : dose test de 8 milligrammes par kilo et par 24 heures; dose maxima par voie rectale, 3 fois 5 milligrammes par kilo et par 24 heures.

4°) 10 intoxications mortelles :

Ces observations ont été groupées pour essayer d'en tirer des principes généraux; dans certains cas, l'évolution mortelle aurait peut-être pu être évitée.

Nous insistons sur l'absolue nécessité d'une meilleure connaissance et d'un meilleur contrôle du collapsus par la prise des pressions veineuses centrales, sur la mise en place d'une épuration rénale d'urgence, sur l'évacuation gastrique précoce.

LE CHAPITRE DEUX DE NOTRE THESE

résume l'expérience acquise par les médecins du Centre dans le domaine des intoxications d'enfants. Précisons bien qu'il s'agit d'une expérience de médecins praticiens et non de toxicologistes spécialisés.

Les intoxications courantes en pédiatrie sont très souvent rapidement reconnues, les gestes d'évacuation gastrique peuvent donc être appliqués aussitôt.

Deux sortes d'intoxications sont particulièrement redoutables : celles qui sont dues à une erreur thérapeutique car elles ne sont pas reconnues à temps; les intoxications dites de "poubelles" qui réalisent souvent des tableaux dramatiques dont on ignore l'étiologie.

Nous nous sommes efforcés de définir de la façon la plus précise possible une conduite pratique, simple et efficace à adopter. Les problèmes à résoudre sont de plusieurs ordres : quelle est la nature du toxique ? combien l'enfant en a-t-il pris ? quand l'a-t-il pris ? compte tenu de son poids que risque-t-il ? Quels signes présente-t-il à l'heure actuelle ?

Ainsi peut être définie, en collaboration étroite, au téléphone, avec le demandeur parfois lointain, un mode de traitement d'urgence, une recherche des signes de gravité, une mise en condition en vue d'un transfert en réanimation :

- l'ingestion de caustiques qui contre-indique formellement tout geste d'évacuation gastrique et qu'il faut diriger d'urgence vers un service O.R.L. spécialisé;
- l'intoxication par l'oxyde de carbone, fréquente, et qu'il faut mettre d'urgence dans un caisson de compression pour administration d'oxygène hyperbare;
- l'évacuation gastrique d'urgence qui s'applique à presque tous les toxiques.

Dans un certain nombre de cas cependant, même si le toxique en cause est connu, la conduite à tenir ne peut être schématisée; une documentation simple, quelques contacts téléphoniques avec des services spécialisés de toxicologie permettent le plus souvent d'évaluer les conséquences possibles d'une ingestion d'un produit inusuel.

Lorsque le toxique en cause n'est pas identifié, quelques moyens clinique et paracliniques simples, applicables au lit du malade, permettent sinon un diagnostic précis, du moins une orientation.

Dans notre thèse nous avons consacré trois chapitres spéciaux :

- 1°) à l'analyse comparée des diverses méthodes d'évacuation du contenu gastrique : la meilleure méthode est sans conteste l'injection intramusculaire de un dixième de milligramme par kilo de poids d'APOMORPHINE;
- 2°) à l'étude de quelques antidotes efficaces, malheureusement trop peu nombreux;
- 3°) à la mise en condition d'un intoxiqué.

Lorsque l'enfant est arrivé en réanimation, toutes les explorations mises en route et toutes les techniques de soins sont alors centrées sur un seul but : en dépistant toutes les manifestations nocives et en corrigeant tous les troubles biologiques, hémodynamiques et ventilatoires, d'assurer la préservation de fonctions cérébrales intactes.

Tout au long de ce travail, nous avons essayé de faire ressortir la notion d'urgence médicale.

L'intoxication de l'enfant est une course contre la montre, où chaque minute gagnée représente un peu moins de toxique absorbé. Elle demande des mesures énergiques prises sans hésitation, devant une suspicion d'ingestion de toxique le doute n'est pas permis sous prétexte qu'il n'y a aucun signe clinique, chaque médecin a le devoir de faire une évacuation gastrique, même s'il pense qu'elle sera inutile, même si elle doit rendre l'enfant malade, cette maladie n'excèdera pas une heure... et n'est rien à côté du risque que fait courir une intoxication véritable.

L'intoxication de l'enfant, malgré toutes les mesures prophylactiques, est inévitable et tout médecin, quel qu'il soit, est ou sera automatiquement amené à en rencontrer; il nous paraît donc indispensable qu'il soit prêt à y faire face.

Il ne faut en aucun cas compter sur l'antidote miraculeux capable de régler tous les problèmes, aucun antidote ne vaut l'évacuation du toxique.

L'achat par chaque famille d'une bouteille de sirop d'ipéca peut paraître exagéré, mais quel risque et quelle dépense cela représente-t-il ?

Le médecin praticien, lui, doit sûrement avoir dans sa trousse d'urgence un moyen simple et efficace d'évacuation gastrique : du sirop d'ipéca, ou mieux, de l'apomorphine couplée à de la nalorphine.

Chaque service hospitalier, quel qu'il soit, doit posséder dans son local d'urgence un matériel complet permettant de faire une évacuation gastrique correcte et efficace :

- des ampoules d'apomorphine dosées à 1 et 10 milligrammes,
- des ampoules de nalorphine,
- des seringues de Barthélémy, ou mieux, des seringues à usage unique de 1 millilitre, graduées de 0 à 100, munies de leurs aiguilles et permettant l'injection intramusculaire d'une dose précise,
- plusieurs tubes de Faucher de calibres différents et de l'huile de paraffine pour les lubrifier,
- plusieurs "tulipes" et seringues de 50 millilitres,
- du sérum physiologique.

Grâce à cet équipement, et surtout à son utilisation immédiate en cas de doute, nous pensons qu'il est possible de réduire plus encore les conséquences de cet accident si fréquent qu'est l'intoxication de l'enfant.

*
* * *

Vu, le Président de Thèse,

S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

DOSSIERS ETUDIES DANS LE SERVICE

- 1 - CAMBERLEIN, Y.H.
Intoxication par les poisons méthémoglobinisants, à propos de
8 observations.
Thèse, Paris 1967.
- 2 - JOLY, J.B.
Intoxication salicylée grave de l'enfant.
Revue de Ped. N° 5363, 80, sept-oct. 1968.
- 3 - THIEFFRY, S. et Coll.
Intoxication aiguë par l'éthylène glycol, à propos de 4 cas
chez de jeunes enfants.
Soc. Med. Hôp. Paris, 119, N° 1, 27-45, 1968.

BIBLIOGRAPHIE - METALDEHYDE

- 4 - BELFRAGE, H.
Acta paediat. (Uppsala), 6, 481-484, 1927.
- 5 - BELL, T.M.
Brit. Med. Journal, ii, 253, 1939.
- 6 - CREYX, DERVILLEE, L'EPEE et GAURSEN
Ann. Med. Leg. Crimin. Police Scient., 25, 28-31.
- 7 - EDITORIAL
Pharmac. J., 162, 256, 1949.
- 8 - ELMESAN
Brit. Med. Jour. i, 132, (1934)
Brit. Med. Jour. ii, 230 (1939).
- 9 - FRENCH, A.
Brit. Med. Jour. ii, 974 (1935).
- 10 - GAUTIER, P. et COLOMB, R.
Revue de Med. Suisse Rom. 46, 811-813.

- 11 - LEWIS, D.R.
Brit. Med. Jour. i, 1283-1284 (1939).
- 12 - MILLER, R.
Arch. Dis. Child. 3, 292-315 (1928)
Brit. Med. Jour. ii, 1021 (1935).
- 13 - SPIGHEL, A.
Lancet ii, 1017 (1958).
- 14 - WILLCOX, W.H.
Analyst. 52, 528 (1927).
- 15 - WOLFER, P.
Schweiz. Med. Wschr. 57, 1144-1146 -1927).

BIBLIOGRAPHIE - THEOPHYLLINE

- 16 - BACAL, M.L., CINGAS, K., DENTON, R.L. et GOURDEAU, R.
Intoxication à l'aminophylline chez l'enfant.
C.M.A.J. 80, 6, 1959.
- 17 - BIANCHI, C.P.
Les effets de la caféine sur les mouvements du calcium radioactif
étudié sur le muscle de grenouille.
J. Gen. Physiol. 1961, 44, 845-858.
- 18 - BRESNICK, E., WOODARD, W.K. et SAGMAN
Relation de trois cas de mort par injections intraveineuses.
J.A.M.A., février 1948, 136, n° 6, 396-398.
- 19 - BRODIE, B.B.
Métabolisme de la Théophylline chez l'homme.
J. Biol. Chem. 1952, 194, 215-222.
- 20 - ELIACHAR, E., SALET, J. et TASSY, R.
Intoxication thérapeutique du nourrisson et du jeune enfant par
la théophylline.
Entretiens de Bichat (Chirurgie spécialités, 1959, 375-376).
- 21 - ELIACHAR, E. et TASSY, R.
Intoxication thérapeutique du jeune enfant et du nourrisson
par la théophylline.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Péd.), 24 février 1959, 35; n° 9/2,
654/P.114-659/P.119 (Bibliogr).
- 22 - ELIACHAR, E., SALET, J. et TASSY, R.
L'intoxication thérapeutique du nourrisson et de l'enfant par la
théophylline.
Médico, 30 juin 1960, 11, n° 461, 670.

- 23 - FONTAN et VERIN, M.
Intoxication mortelle par la théophylline administrée par voie rectale.
J. Med. Bordeaux, oct. 1955, 132, n° 10, 980-981.
- 24 - FONTAN, VERGER, ETCHEVERRY (Melle) et BOURGEOIS M.
Un cas d'intoxication par la théophylline observée chez un nourrisson de 10 mois.
J. Med. Bordeaux, oct. 1961, 138, n° 10, 1348-1350.
- 25 - GARDNER, R.A., HAUSEN, A.E., EWING, P.L. et MERSON, G.A.
Unexpected fatality in a child from accidental consumption of antiasmatic preparation.
Texas Med. J. 46, 516, 1950.
- 26 - GAULT, J.E.
Une réaction fatale à l'injection intraveineuse d'aminophylline.
Med. J. Australia, 25 juillet 1964, 51, n° 4, 148 (bibliogr.).
- 27 - HAMZA, B. et Coll.
Intoxication par théophylline rectale chez le jeune enfant.
A propos d'un cas.
Tunisie Med., avril 1960, 38, 279-283.
- 28 - HENDERSON, N.D.
Aminophylline et mort dans l'asthme.
Am. Dis. Child., déc. 1965, 110, n° 6, 703.
- 29 - HEYST, A.N. et Coll.
Intoxication par la théophylline chez un enfant.
Nederl. T. Geneesk, 10 sept. 1966, 110, 1603-1605.
- 30 - ISAKSSON and Coll.
Blood plasma level of different theophylline derivations following parenteral-oral and rectal administration.
Act. Med. Scand. vol. 71, janvier 1962, p. 33.
- 31 - JADOUL
Intoxication par l'aminophylline chez les enfants.
Rev. Nedliege 15, 421 juin 1960.
- 32 - KNOCHÉ C. et Coll.
Toxicité prénatale du diphenyl pyraline 8-Chloro-théophyllinate, avec étude d'expériences sur la thalidomide et la caféine.
Arzneimittelforschung, janvier 1965, 15, 10-14.
- 33 - KOCH, R.
Toxicologie de composés de théophylline et de dérivés de certains solvants.
Arzneimittelforsch. nov. 1954, 1, 649-654.

- 34 - LEVY, J. et Coll.
Sur l'hyperglycémie provoquée in vivo chez le rat et le lapin
par les associations vases xantéiques-AMP cyclique.
Thérapie, 1969, XXIV, 937-938.
- 35 - LOWE, F.M. et CORRADO, A.G.
Les doses excessives d'aminophylline chez l'enfant.
Am. J. Dis. Child., avril 1955, 89, n° 4, 468-471 (bibliogr.).
- 36 - LUST, M. et Coll.
Intoxication chez les jeunes enfants sous traitement par la
théophylline.
Scalpel (Bruxelles), 24 mars 1962, 115, 265-269.
- 37 - MENNER, K. et Coll.
Rapport d'une intoxication fatale avec une préparation de
théophylline.
Kinderaerstlprax, mai 1964, 32, 215-217.
- 38 - Mc KEE, M. et HAGGERTY, R.J.
Intoxication par l'aminophylline.
New England J. Med., 1957, 256, 956.
- 39 - MERRIL, G.A.
Morts dues à l'aminophylline.
J.A.M.A., 25 déc. 1943, 123, n° 17, 115.
- 40 - MOYER, J.H. et Coll.
The effects of aminophylline on cerebral hemodynamics in the
presence of cardiac-failure with and without Cheynes-Stokes
respiration.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 267-272.
- 41 - MOYER, J.H. and Coll.
The effects of aminophylline and cafeine on cerebral hemodynamics
and cerebral fluid presure in patients with hypertension headaches.
Am. Jour. Med. Scient. 1952, 224, 377-385.
- 42 - NADEAU, G. et CHICOINE, L.
L'intoxication à l'aminophylline chez l'enfant.
Union Med. Canada, mars 1965, 94, n° 3, 376-378 (bibliogr.).
- 43 - NAHAS, G.
Activité métabolique de la théophylline.
Ther. 1969 : XXIV, 925-936.
- 44 - NOLKE, A.C.
Effets toxiques graves des suppositoires d'aminophylline et de
théophylline chez l'enfant.
J.A.M.A., 23 juin 1956, 161, n° 8, 693-697 (bibliogr.).

- 45 - PIOPPI, J.
J. Am. Assoc. 1954, 154, 543.
- 46 - PIOPPI, W.
Lettre à l'éditeur.
J.A.M.A., 1954, 154, 543.
- 47 - POLLACK
Aminophylline Poisoning in Childhood.
J. Med. Soc. New Jersey, 550, sept. 1959.
- 48 - QUEVAUVILLER, A.
Pharmacodynamie de la théophylline et de ses dérivés.
Act. Pharmacol. 8ème série 1955, Masson édit.
- 49 - REGNIER N.
Contribution à l'étude de 3 dérivés d'iéthyl-amines solubles de la théophylline, leur application en pédiatrie au traitement de l'asthme et des dyspnées asthmatiformes de l'enfant.
Thèse, Paris 1955.
- 50 - RICHARDS, W. et PATRICK, J.R.
Mort par l'asthme chez l'enfant.
Am. J. Dis. Child., juillet 1965, 110, n° 1, 4-23 (bibliogr.).
- 51 - ROUNDS, V.J.
Intoxication par l'aminophylline.
Pediatrics, nov. 1954, 14, n° 5, 528-532 (bibliogr.).
- 52 - SAINT-LAURENT, G.
Intoxication par aminophylline.
Bulletin de l'Union Med. Canada, mars 1962, 91, n° 3, 274-275.
- 53 - SEEGER, W.H.
The influence of certain drugs on blood coagulation and related phenomena.
Pharmac. Rev. 1951, 3, 278-344.
- 54 - SOIFER, H.
Toxicité de l'aminophylline.
J. of Ped. Juin 1957, 50, n° 6, 657-669 (bibliogr.).
- 55 - SVART. REGNIER, N.
Tolérance à la théophylline par voie rectale chez l'enfant.
Nouvelles thérapeutiques, mars 1957.
- 56 - TINDALL, H.L., CLAYTON, T.F. et WINFIELD, A.C.
Intoxication mortelle par l'aminophylline chez un enfant.
Am. J. Dis. Child., juillet 1957, 94, n° 1, 80-82 (bibliogr.).

- 57 - TRUITT, E.B.
Theophylline blood level after oral, rectal and intraveinuous
administration and correlation with diuretic action.
- 58 - URSEANU, I.
Intoxication accidentelle par rutifilm.
Pediatria (Bucarest), mai-juin 1966, 15, 263-264.
- 59 - VACCARINI, G.
Intoxication da aminoffilina.
Agg. Ped. 8, 511, 1957.
- 60 - VEUM, J. et SCHWARTZ, A.B.
Effets toxiques de suppositoires d'aminophylline chez l'enfant
asthmatic.
J. Pediat., déc. 1956, 42, 703-707.
- 61 - WELLS, M. and Coll.
Inhibition of the hypocalcemic action of thyrocalcitonine by
theophylline and isoproterenol.
Endocrinology, 82, mars 1968, 468-474.
- 62 - WECHSLER, R.L. and Coll.
The effects of intraveinuous administred aminophylline on cerebral
circulation and metabolism in man.
J. Clin. Invest. 1950, 29, 28-30.
- 63 - WHITE, B.H. et DAESCHNER, C.W.
L'intoxication par l'aminophylline (théophylline éthylène diamine)
chez l'enfant.
J. of. Ped., sept. 1956, 49, n° 3, 262-271 (bibliogr.).

BIBLIOGRAPHIE - GENERALITES

- 64 - ABDALLAH, A.H. et Coll.
A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage.
Amer. J. Dis. Child. 113, 571.5, June 1967.
- 65 - ALPERT
The management of acute childhood Poisoning.
Med. Times, 97, 101, 9, août 1969.
- 66 - ALPERT
Removing ingested poisoning.
Lancet, 1, 728, 5 avril 1969.
- 67 - ARNOLD, F.J. et Coll.
Evaluation of efficacy of lavage and induced emesis in treatment
of salicylate poisoning.
Pediatrics, 23, 286, 1959.

- 68 - BERRY et Coll.
Apomorphine and levalorphan tartrate in acute poisoning.
Amer. Jour. Dis. Child. 105, 160, 1963.
- 69 - BOXER, L. et Coll.
Comparison of ipecac-induced emesis with gastric lavage in the
treatment of acute salicylate ingestion.
J. Ped. 74, 800, 3, May 1969.
- 70 - CORBY, D.G. et Coll.
The efficiency of methods used to evacuate the stomach after
acute ingestion.
Pediatrics, vol. 40, N° 5, nov. 1967.
- 71 - DECKER, W.J. et Coll.
Inhibition de l'absorption de l'aspirine par le charbon activé
et l'apomorphine.
Clin. Pharmacol. Ther. 10 : 710-13, sept.-oct. 1969.
- 72 - FABIANI et Coll.
Diagnostic rapide de nombreux types courants d'empoisonnements.
Ann. de Biol. Clin. 27, 105, 14, Janv.-fév. 1969.
- 73 - HANSON, T.A.
Apomorphine in the management of accidental ingestion of poisoning.
South. Med. J. 60, 603, 5, June 1967.
- 74 - ROBERTSON et Coll.
An evaluation of methods for emptying the stomach.
Washington Nat. Clearing House for Poison Control Centers.
U.S. Department of Healthy, Education and Welfare. Mar-Apr. 1964.
- 75 - SOBEL, R.
Repetitive poisoning in children.
Pediatrics, 35, 641, 1965.

*
* *

